

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

Neuromuscular Diseases

ISSN 2222-8721 (Print)
ISSN 2413-0443 (Online)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ
ЖУРНАЛ

**Спинальная мышечная атрофия
у взрослых: проблемы ранней
диагностики**

**Новая мутация в гене *TUMP*: клиническо-
морфологическая характеристика
пациента с синдромом MNGIE**

**Семейный случай недостаточности
декарбоксилазы L-ароматических
аминокислот**

**Воспалительные заболевания
кишечника, сопровождающиеся
анемией, как фактор риска развития
синдрома беспокойных ног**

NEUROMUSCULAR

ТОМ 12

2 0 2 2

Журнал «Нервно-мышечные болезни» включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов, в которых публикуются основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата наук.

Журнал включен в Научную электронную библиотеку и Российский индекс научного цитирования (РИНЦ), имеет импакт-фактор, зарегистрирован в базе данных Scopus, статьи индексируются с помощью цифрового идентификатора DOI.

Электронная версия журнала представлена в ведущих российских и мировых электронных библиотеках, в том числе EBSCO и DOAJ.



РЕГИОНАЛЬНАЯ ОБЩЕСТВЕННАЯ
О Р Г А Н И З А Ц И Я
О Б Щ Е С Т В О С П Е Ц И А Л И С Т О В
П О Н Е Р В Н О - М Ы Ш Е Ч Н Ы М Б О Л Е З Н Я М
www.neuromuscular.ru

Нервно-мышечные БОЛЕЗНИ

ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ
РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ ЖУРНАЛ

www.nmb.elpub.ru

Главная задача журнала «Нервно-мышечные болезни» – публикация современной информации о научных клинических исследованиях, новых методах диагностики и лечения болезней нервной системы.

Цель издания – информировать о достижениях в области патологии периферических нервов и мышц, сформировать понимание необходимости комплексного междисциплинарного подхода и объединения специалистов разных областей медицинской науки: кардиологов, пульмонологов, эндокринологов, гастроэнтерологов, генетиков, иммунологов, морфологов, реабилитологов, специалистов в области нейрофизиологии и нейровизуализации и всех интересующихся нервно-мышечной патологией.

О С Н О В А Н В 2 0 1 1 Г .

Учредитель:
ООО «ИД «АБВ-пресс»

Адрес редакции:
115478, Москва, Каширское шоссе, 24,
стр. 15, НИИ канцерогенеза, 3-й этаж.
Тел./факс: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru.
www.abvpress.ru

Статьи направлять на e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com
Выпускающий редактор **А.В. Лукина**
Корректор **Т.Н. Помилуйко**
Дизайн **Е.В. Степанова**

Верстка О.В. Гончарук
Служба подписки
и распространения
И.В. Шургаева, +7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Руководитель проекта
А.Г. Прилепская, +7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

Журнал зарегистрирован в Федеральной
службе по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
ПИ № ФС77-44264 от 17 марта 2011 г.

При полной или частичной
перепечатке материалов ссылка
на журнал «Нервно-мышечные
болезни» обязательна.

Редакция не несет ответственности
за содержание публикуемых
рекламных материалов.

В статьях представлена точка
зрения авторов, которая
может не совпадать
с мнением редакции.

ISSN 2222-8721 (Print)
ISSN 2413-0443 (Online)

Нервно-мышечные болезни.
2022. Том 12. № 4. 1–100.

© ООО «ИД «АБВ-пресс», 2022
Подписной индекс в каталоге
«Пресса России» — 90986

Отпечатано в типографии
«Мэйл Текнолоджи». 105082,
Москва, Переведеновский
пер., 13, стр. 16.
Тираж 7500 экз.
Бесплатно.

www.nmb.elpub.ru

4 ^{ТОМ 12}
'22

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

Никитин Сергей Сергеевич, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой генетики нервных болезней МГНЦ им. Н.П. Бочкова, председатель Региональной общественной организации «Общество специалистов по нервно-мышечным болезням» (Москва, Россия)

ЗАМЕСТИТЕЛИ ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

Поляков Александр Владимирович, д.б.н., профессор, член-корреспондент РАН, генетик, заведующий лабораторией ДНК-диагностики ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Супонева Наталья Александровна, д.м.н., профессор РАН, член-корреспондент РАН, невролог, врач функциональной диагностики, директор Института нейрореабилитации и восстановительных технологий, научный консультант Центра заболеваний периферической нервной системы ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

Куимова Елена Леонидовна (Москва, Россия)

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

Дружинин Дмитрий Сергеевич, к.м.н., невролог, ассистент кафедры нервных болезней с медицинской генетикой и нейрохирургией ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Артеменко Ада Равильевна, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник научно-исследовательского отдела неврологии НИЦ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

Бардаков Сергей Николаевич, к.м.н., невролог, специалист по функциональной диагностике, ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (Санкт-Петербург, Россия)

Дадали Елена Леонидовна, д.м.н., профессор, генетик, главный научный сотрудник ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Захарова Екатерина Юрьевна, д.м.н., генетик, заведующая лабораторией наследственных болезней обмена веществ ФГБНУ «Медико-генетический научный центр» (Москва, Россия)

Иллариошкин Сергей Николаевич, д.м.н., профессор, академик РАН, невролог, заместитель директора по научной работе, руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ «Научный центр неврологии» (Москва, Россия)

Калинкин Александр Леонидович, к.м.н., кардиолог, специалист в области сомнологии, действительный член Европейского Общества исследователей сна (ESRS), руководитель центра медицины сна МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова (Москва, Россия)

Куренков Алексей Львович, д.м.н., невролог, ведущий научный сотрудник отделения психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России (Москва, Россия)

Куцев Сергей Иванович, д.м.н., профессор, академик РАН, директор ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», заведующий кафедрой РНИМУ им. Н.И. Пирогова, главный внештатный генетик Минздрава России по медицинской генетике (Москва, Россия)

Лапин Сергей Владимирович, к.м.н., аллерголог-иммунолог, заведующий лабораторией диагностики аутоиммунных заболеваний Научно-методического центра по молекулярной медицине ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России (Санкт-Петербург, Россия)

Мальмберг Сергей Александрович, д.м.н., профессор, невролог ФГБУЗ «Центральная детская клиническая больница ФМБА России» (Москва, Россия)

Руденко Дмитрий Игоревич, д.м.н., невролог, руководитель Нейроцентра Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» (Санкт-Петербург, Россия)

Спирин Николай Николаевич, д.м.н., профессор, невролог, заведующий кафедрой нервных болезней и медицинской генетики ФГБОУ ВО «Ярославский государственный медицинский университет» Минздрава России (Ярославль, Россия)

Сухоруков Владимир Сергеевич, д.м.н., профессор, руководитель лаборатории нейроморфологии ФГБНУ «Научный центр неврологии», профессор кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии РНИМУ им. Н.И. Пирогова (Москва, Россия)

Федотов Валерий Павлович, к.м.н., главный внештатный генетик Воронежской области, заведующий медико-генетической консультацией БУЗ ВО «Воронежская областная клиническая больница № 1» (Воронеж, Россия)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

Гринь Андрей Анатольевич, д.м.н., руководитель отделения неотложной нейрохирургии ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы», профессор кафедры нейрохирургии и нейрореанимации ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России (Москва, Россия)

Николаев Сергей Глебович, к.м.н., невролог, ассистент кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИУВ ФГБУ «Национальный медико-хирургический центр им. Н.И. Пирогова» Минздрава России (Москва, Россия)

Раденска-Лоповок Стефка Господиновна, д.м.н., профессор, ревматолог, руководитель лаборатории морфогенеза ревматических заболеваний ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» (Москва, Россия)

Ревенко Сергей Владимирович, к.б.н., ведущий научный сотрудник Института экспериментальной кардиологии ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс» Минздрава России (Москва, Россия)

Строков Игорь Алексеевич, к.м.н., невролог, доцент кафедры нервных болезней лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Москва, Россия)

ЗАРУБЕЖНЫЕ РЕДАКТОРЫ

МакКомас Алан, профессор, невролог, Университет McMaster (Гамильтон, Канада)

Уртизбереа Антони, педиатр, главный консультант отделения нервно-мышечной патологии в госпитале Эндэ, заместитель директора Центра обращений больных с нервно-мышечной патологией Эндэ (Эндэ, Франция)

Франссен Хессел, доцент, невролог, отделение неврологии, Университетский медицинский центр Утрехта (Утрехт, Нидерланды)

The journal "Neuromuscular Diseases" is included in the Higher Attestation Commission (HAC) list of periodicals (the list of leading peer-reviewed scientific journals recommended to publish the basic research results of doctor's and candidate's theses).

The journal is included in the Scientific e-library and Russian Scientific Citation Index (RSCI) and has an impact factor; it is registered in the Scopus database, Web of Science Core Collection, its papers are indexed with the digital object identifier (DOI).

The journal's electronic version has been available in the leading Russian and international electronic libraries, including EBSCO and DOAJ.



ASSOCIATION
OF NEUROMUSCULAR
DISORDERS SPECIALISTS

www.neuromuscular.ru

NEUROMUSCULAR DISEASES

QUARTERLY SCIENTIFIC
AND PRACTICAL
PEER-REVIEWED JOURNAL

www.nmb.elpub.ru

The principal objective of the "Neuromuscular Diseases" journal is publication of current information on scientific clinical studies, new methods of diagnosis and treatment of disorders of the nervous system.

The aim of the edition is to provide information on breakthroughs in the area of pathology of peripheral nerves and muscles, to form an understanding of the necessity of complex interdisciplinary approach and cooperation between specialists in various medical fields: cardiologists, pulmonologists, endocrinologists, gastroenterologists, geneticists, immunologists, rehabilitation therapists, specialists in neurophysiology and neurovisualization, endocrinologists, and anyone else interested in neuromuscular pathology.

FOUNDED IN 2011

Founder:
PH "ABV-Press"

Editorial office:
Research Institute of Carcinogenesis,
Floor 3.
Tel./Fax: +7 (499) 929-96-19
e-mail: abv@abvpress.ru
www.abvpress.ru

Send articles to e-mail:
neuromuscular.diseases@gmail.com

Managing Editor A.V. Lukina
Proofreader T.N. Pomilujko

Designer E.V. Stepanova
Maker-up O.V. Goncharuk
Subscription & Distribution Service
I.V. Shurgaeva,
+7 (499) 929-96-19,
base@abvpress.ru

Project Manager A.G. Prilepskaya,
+7 (499) 929-96-19,
alla@abvpress.ru

*The journal was registered
at the Federal Service for Surveillance
of Communications, Information*

*Technologies, and Mass Media
(PI No. FS77-44264
dated 17 March 2011).*

**If materials are reprinted
in whole or in part, reference must
necessarily be made
to the "Nervno-Myshechnye Bolezni".
The editorial board is not responsible
for advertising content.**

**The authors' point of view given
in the articles may not coincide
with the opinion of the editorial board.**

ISSN 2222-8721 (Print)
ISSN 2413-0443 (Online)

Nervno-Myshechnye Bolezni.
2022. Volume 12. No 4. 1-100.
©PH "ABV-Press", 2022

Pressa Rossii catalogue index: 90986
Printed at the Mail Technology Ltd
105082, Moscow, Perevedenovsky lane,
13 building 16.
7,500 copies. Free distribution.

www.nmb.elpub.ru

4^{Vol. 12}
'22

EDITOR-IN-CHIEF

Nikitin Sergey S., MD, PhD, Professor, Head of the Department of Genetics of Neurological Diseases, Research Centre for Medical Genetics, Chairman of the Regional Public Organization "Association of Neuromuscular Disorders Specialists" (Moscow, Russia)

DEPUTY EDITOR-IN-CHIEF

Polyakov Aleksandr V., MD, PhD, Professor, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Geneticist, Head of the DNA Diagnostic Laboratory, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Suponeva Natalia A., MD, PhD, Professor of the Russian Academy of Sciences, Corresponding Member of Russian Academy of Sciences, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, Director for Institute of Neurorehabilitation, Scientific Advisor of the Center for Diseases of the Peripheral Nervous System, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

EXECUTIVE SECRETARY

Kuimova Elena L. (Moscow, Russia)

SCIENTIFIC EDITOR

Druzhinin Dmitry S., MD, PhD, Neurologist, Department of Neurological Diseases, Medical Genetics and Neurosurgery, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

EDITORIAL BOARD

Artemenko Ada R., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher, Scientific and Research Center, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Bardakov Sergey N., MD, PhD, Neurologist, Functional Diagnostics Specialist, S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Dadali Elena L., MD, PhD, Professor, Geneticist, Principal Researcher, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Zakharova Ekaterina Yu., MD, PhD, Geneticist, Head of the Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases, Research Centre for Medical Genetics (Moscow, Russia)

Illarioshkin Sergey N., MD, PhD, Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Neurologist, Head of the Department of Brain Researches, Deputy of General Director in Research Board, Research Center of Neurology (Moscow, Russia)

Kalinkin Aleksandr L., MD, PhD, Cardiologist, Full Member of European Sleep Research Society (ESRS), Head Sleep Medicine Center University Hospital Moscow State University (Moscow, Russia)

Kurenkov Aleksey L., MD, PhD, Neurologist, Leading Researcher of the Board of Psychoneurology and Psychosomatic Pathology, National Scientific Practical Center of Children's Health, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Kutsev Sergey I., MD, PhD, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of Research Centre for Medical Genetics, chief supernumerary geneticist of the Russian Ministry of Health for medical genetics (Moscow, Russia)

Lapin Sergey V., MD, PhD, Allergist/Immunologist, Head of the Laboratory for Diagnosis of Autoimmune Diseases, Research and Guidance Center for Molecular Medicine, I.P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Ministry of Health of Russia (Saint Petersburg, Russia)

Malmberg Sergey A., MD, PhD, Professor, Neurologist, Central Children's Clinical Hospital, FMBA of Russia (Moscow, Russia)

Rudenko Dmitry I., MD, PhD, Neurologist, Head of the Neurocenter, City Hospital No 2 (Saint Petersburg, Russia)

Spirin Nikolay N., MD, PhD, Professor, Neurologist, Head of the Department of Nervous System Diseases and Medical Genetics, Yaroslavl' State Medical University, Ministry of Health of Russia (Yaroslavl', Russia)

Sukhorukov Vladimir S., MD, PhD, Professor, Head of the Neuromorphology Department, Research Center of Neurology, Chair for Histology, Embryology and Cytology, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University (Moscow, Russia)

Fedotov Valeriy P., MD, PhD, Principal Geneticist of Voronezh Region, Head of the Medical Genetic Counseling, Voronezh Regional Clinical Hospital No 1 (Voronezh, Russia)

EDITORIAL COUNCIL

Grin Andrey A., MD, PhD, Head of the Division of Emergency Neurosurgery at the N.V. Sklifosovsky Research Institute of Emergency Medicine, Moscow Healthcare Department, Professor of the Department of Neurosurgery and Neurological Resuscitation at the A.I. Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Nikolaev Sergey G., MD, PhD, Department of Neurology with Course of Neurosurgery, N.I. Pirogov National Medical Surgical Center, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Radenska-Lopovok Stefka G., MD, PhD, Professor, Rheumatologist, Head of the Laboratory for Morphogenesis of Rheumatic Diseases, V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology (Moscow, Russia)

Revenko Sergey V., MD, PhD, Leading Researcher, Institute of Experimental Cardiology, Russian Cardiology Research and Production Complex, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

Strokov Igor A., MD, PhD, Neurologist, Department of Nervous System Diseases, Faculty of Therapeutics, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Moscow, Russia)

FOREIGN EDITORS

McComas Alan, MD, PhD, Professor (McMaster University), Neurologist (Hamilton, Canada)

Urtizberea Andoni, MD, Pediatrician, Principal Consultant, Department of Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital, Deputy Director, Center for Resorts of Patients with Neuromuscular Diseases, Hendaye Hospital (Hendaye, France)

Franssen Hessel, MD, PhD, Associated Professor, Department of Neurology, University Medical Center Utrecht (Utrecht, The Netherlands)

Содержание

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов*
ТМС-картирование моторной коры: обзор метода, исследовательское и клиническое значение 10
- С.А. Захарова, А.Л. Калинин*
Воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся анемией, как фактор риска развития синдрома беспокойных ног. Обзор литературы 20
- И.Е. Лунева, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева*
Нейропатия малоберцового нерва: общие подходы к диагностике и терапии . . . 29

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Ю.А. Шпилюкова, С.Н. Иллариошкин*
Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики . . . 37
- Ю.Н. Рушкевич, О.В. Галиевская, Н.И. Черненко, С.А. Лихачев*
Изучение биомеханических аспектов акта дыхания при миастении гравис и болезни двигательного нейрона с помощью ультразвукового исследования 46
- С.Н. Бардаков, И.С. Лимаев, А.М. Емелин, В. Никитинс, Е.В. Пресняков, С.А. Курбатов, П.Г. Цыганкова, В.А. Царгуш, И.А. Чекмарева, Е.В. Колмакова, Н.В. Бакулина, Р.В. Деев*
Новая мутация в гене *TYMP*: клинико-морфологическая характеристика пациента с синдромом MNGIE 56

КЛИНИЧЕСКИЙ РАЗБОР

- С.Н. Бардаков, А.М. Емелин, С.С. Никитин, А.Н. Хелковская-Сергеева, И.С. Лимаев, А.Ф. Муртазина, В.А. Царгуш, М.В. Гусева, Я.В. Сафронова, В.С. Каймонов, А.А. Исаев, Р.В. Деев*
Причины ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией: клинический случай 73
- О.Б. Кондакова, К.А. Казакова, А.А. Лялина, Н.В. Лапина, А.А. Пушков, Н.Н. Мазанова, Ю.И. Давыдова, Д.И. Гребенкин, И.В. Канивец, К.В. Савостьянов*
Семейный случай недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот 88

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ 99

Contents

LECTURES AND REVIEWS

<i>A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, D. Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov</i> TMS motor mapping: method overview, research and clinical application	10
<i>S.A. Zakharova, A.L. Kalinkin</i> Anemia in patients with inflammatory bowel disease as a risk factor for restless legs syndrome. Literature review	20
<i>I.E. Luneva, D.A. Grishina, N.A. Suponeva</i> Peroneal nerve palsy (injury) in fibular tunnel syndrome	29

ORIGINAL REPORTS

<i>Yu.A. Shpilyukova, S.N. Illarioshkin</i> Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis.	37
<i>Yu.N. Rushkevich, O.V. Galievskaya, N.I. Chernenko, S.A. Likhachev</i> The study of the biomechanical aspects of the act of breathing in patients with myasthenia gravis and motor neuron disease using the ultrasound	46
<i>S.N. Bardakov, I.S. Limaev, A.M. Emelin, V. Nikitins, E.V. Presnyakov, S.A. Kurbatov, P.G. Tsygankova, V.A. Tsargush, I.A. Chekmareva, E.V. Kolmakova, N.V. Bakulina, R.V. Deev</i> A new mutation in the <i>TYMP</i>-gene: clinical and morphological characteristics of a patient with MNGIE syndrome	56

CLINICAL CASE

<i>S.N. Bardakov, A.M. Emelin, S.S. Nikitin, A.N. Khelkovskaya-Sergeeva, I.S. Limaev, A.F. Murtazina, V.A. Tsargush, M.V. Gusev, Ya.V. Safronova, V.S. Kaimonov, A.A. Isaev, R.V. Deev</i> Reasons for misdiagnosis of polymyositis in patients with dysferlinopathy: a clinical case	73
<i>O.B. Kondakova, K.A. Kazakova, A.A. Lyalina, N.V. Lapshina, A.A. Pushkov, N.N. Mazanova, Yu.I. Davydova, D.I. Grebenkin, I.V. Kanivets, K.V. Savostyanov</i> Family case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency	88

INFORMATION FOR AUTHORS	99
--	----

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-10-19



ТМС-картирование моторной коры: обзор метода, исследовательское и клиническое значение

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин, Д.Ю. Лагода, Н.А. Супонева, М.А. Пирадов

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Александра Георгиевна Пойдашева poydasheva@neurology.ru

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) позволяет неинвазивно проводить картирование моторной коры и получать корковые представления мышц. ТМС-картирование нашло применение в исследовательской и клинической практике для оценки реорганизации моторной коры под действием различных факторов, уточнения патофизиологии и разработки новых биомаркеров поражения двигательной системы при различных заболеваниях. В статье обсуждаются основные методологические аспекты проведения ТМС-картирования моторной коры: выбор интенсивности стимуляции и межстимульного интервала, использование сеточных алгоритмов, навигационных и роботизированных систем, выбор мышцы-мишени и др. Отдельное внимание уделяется параметрам, характеризующим корковые представления (локализация «горячей точки», центра масс, площадь и др.), и их воспроизводимости при использовании различных протоколов картирования. Приведен анализ публикаций, посвященных применению ТМС-картирования моторной коры при опухолях, инсульте, боковом амиотрофическом склерозе. Наиболее значимое практическое применение ТМС-картирование моторной коры получило при опухолях для предоперационного определения локализации функционально значимых моторных зон. Применение этого метода позволяет улучшить функциональные исходы операции и увеличить выживаемость пациентов без прогрессирования опухолевого процесса.

Ключевые слова: транскраниальная магнитная стимуляция, картирование, моторная кора, опухоли, инсульт, боковой амиотрофический склероз, эпилепсия

Для цитирования: Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Лагода Д.Ю. и др. ТМС-картирование моторной коры: обзор метода, исследовательское и клиническое значение. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):10–19. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-10-9

TMS motor mapping: method overview, research and clinical application

A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin, D. Yu. Lagoda, N.A. Suponeva, M.A. Piradov

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Alexandra Georgievna Poydasheva poydasheva@neurology.ru

Cortical representations of muscles can be probed non-invasively using transcranial magnetic stimulation (TMS) motor mapping. TMS mapping can be applied both in research and clinical settings to assess motor cortex reorganization under the influence of various factors, to clarify pathophysiological mechanisms of motor system damage in various diseases, and to develop novel biomarkers of this damage. The article discusses the main methodological aspects of TMS motor mapping: choosing stimulation intensity and interstimulus interval, using of grid, neuronavigation and robotic systems, determining of a target muscle, etc. Special attention is paid to the cortical motor representation parameters such as the “hot spot” and center of gravity localization, area, etc. and their reproducibility under various mapping protocols. A review of publications on the use of TMS motor mapping application in brain tumors, stroke and amyotrophic lateral sclerosis is presented. The most significant practical impact of TMS motor mapping of the cortex is seen in brain tumors when used for presurgical localization of eloquent motor areas, as it is associated with the improvement of functional outcomes and progression-free survival.

Keywords: transcranial magnetic stimulation, mapping, motor cortex, brain tumors, stroke, amyotrophic lateral sclerosis, epilepsy

For citation: Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Lagoda D.Yu. et al. TMS motor mapping: method overview, research and clinical application. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(4):10–19. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-10-9

Картирование функций мозга — одно из наиболее значимых направлений в фундаментальной и клинической нейронауке за последние полтора века. Долгое время основным методом картирования мозга, в том числе моторной коры, была прямая электрическая стимуляция. Основоположниками данного направления считаются G. Fritsch и E. Hitzig (1870), которые показали, что путем стимуляции различных участков коры лобных долей собаки можно вызвать сокращения разных мышц контралатеральных конечностей [1]. Электрическую стимуляцию головного мозга живого человека впервые провел R. Bartholow в 1874 г. в печально известном «эксперименте», закончившемся гибелью пациента [2]. В конце XIX века были представлены первые результаты прямой электрической стимуляции моторной коры у человека во время хирургических операций [3].

Без преувеличения революционное значение для нейронауки имела публикация W. Penfield и E. Boldrey в 1937 г., в которой был обобщен опыт проведения интраоперационного картирования моторной и сенсорной коры во время 163 операций у пациентов с эпилепсией [3].

Во второй половине XX века картирование мозга вышло на принципиально новый виток развития, обусловленный появлением методов функциональной нейровизуализации, в первую очередь функциональной магнитно-резонансной томографии (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии. Несмотря на огромное значение данных методов, необходимо иметь в виду их ограничение — способность выявлять лишь корреляцию между регистрируемым параметром (изменения кровотока, метаболизма и т.д.) и изучаемым феноменом, что затрудняет интерпретацию результатов исследования. В связи с этим большое значение имеет развитие так называемых каузальных методов картирования, к которым, в частности, относятся методы с использованием стимуляции мозга.

В 1980 г. Р.А. Merton и Н.В. Morton показали возможность регистрации вызванных моторных ответов (ВМО) с мышц при неинвазивной транскраниальной электрической стимуляции коры [4]. Основным ограничением данного метода являются выраженные болевые ощущения при стимуляции.

В 1985 г. А.Т. Barker и соавт. представили прибор для транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [5]. Генерируемое катушкой переменное магнитное поле безболезненно проходит через кожу, кости черепа и мозговые оболочки и по закону Фарадея индуцирует электрическое поле в ткани головного мозга. С помощью ТМС первичной моторной коры оказалось возможным вызывать ВМО с контралатеральной мышцы. Первые работы по ТМС-картированию моторной коры были опубликованы в начале 1990-х годов [6]. Значительным достижением стало широкое внедрение нейронавигационных систем, позволяющих проводить

картирование с учетом индивидуальной анатомии и топографии борозд и извилин, а также комбинировать ТМС с другими методами картирования мозга [7].

Выделяют 3 основных направления использования ТМС-картирования: 1) фундаментальные исследования двигательной системы у здоровых лиц (например, изучение динамики корковых представительства при тренировках, их особенности у лиц с разным уровнем владения двигательными навыками, межполушарная асимметрия и др. [8, 9]); 2) предоперационное картирование у пациентов с опухолями головного мозга [10]; 3) оценка реорганизации моторной коры при поражениях двигательной системы различного генеза — изучение патофизиологии, поиск новых диагностических и прогностических маркеров [11].

Обзор метода ТМС-картирования

С методической точки зрения ТМС-картирование моторной коры заключается в последовательной стимуляции областей предполагаемой локализации коркового представительства мышцы-мишени. В результате исследования строят карту коркового представительства мышцы, которая может быть определена как совокупность областей, стимуляция которых приводит к возникновению ВМО. Основные параметры протокола картирования включают интенсивность стимула, межстимульный интервал, общее число стимулов, порядок и плотность нанесения стимулов.

Методика ТМС-картирования моторной коры во многом зависит от цели и задач конкретного исследования, что, в свою очередь, определяет большую гетерогенность используемых протоколов картирования. Для многих вариативных параметров не проводилось систематических исследований, что затрудняет выбор оптимального протокола, а также интерпретацию опубликованных данных [12].

С учетом отсутствия единого общепринятого протокола ТМС-картирования предлагаемые в разных работах подходы должны прежде всего оцениваться в контексте их валидности и воспроизводимости. Чаще всего для этих целей используется внутриклассовый коэффициент корреляции (intraclass correlation coefficient, ICC). Применительно к ТМС-картированию ICC отражает степень согласованности или соответствия измерений одной и той же величины, выполненных несколькими исследователями или в разные дни. Значение $ICC \geq 0,75$ соответствует высокой воспроизводимости, значение ICC в пределах 0,5–0,74 — средней и $\leq 0,49$ — низкой воспроизводимости [13]. Однако высокий ICC не гарантирует высокой мощности в статистических тестах, так как он измеряет соотношение вариативности параметра между испытуемыми и вариативности между сессиями измерений у одного испытуемого, в то время как для исследований типа «до—после» важно отношение среднего изменения в результате воздействия к вариативности между

сессиями, а для сравнения групп — соотношение разницы средних в этих группах и вариабельности между испытуемыми.

Исследуемые при ТМС-картировании параметры могут использоваться как для пространственной локализации двигательного представительства, так и для количественной оценки, в том числе в ассоциации с амплитудой ВМО. Локализация (координаты) «горячей точки» (hot spot) — один из наиболее «простых» из исследуемых пространственных параметров карты. Традиционно «горячая точка» определяется как точка, при стимуляции которой генерируется ВМО максимальной амплитуды. Несмотря на высокий ИСС, дистанция между «горячими точками» при повторных измерениях может составлять до 1 см [14], ввиду чего в последнее время этот параметр редко используется для самостоятельного анализа. Основной вклад в вариабельность координат «горячей точки» вносит высокая вариабельность амплитуды ВМО, а также неравномерность распределения высокоамплитудных ВМО в пределах карты и нелинейное распространение ТМС-индуцированного электрического поля в коре [15].

Одним из часто анализируемых параметров двигательных карт является локализация центра тяжести (center of gravity, CoG), отражающая как пространственное распределение, так и амплитуду ВМО. Смещение CoG при повторных измерениях у здоровых добровольцев, по разным данным, может составлять от 4 до 7 мм [16, 17]. При этом для мышц кисти и руки ИСС выше, чем для мышц торса, ноги, мимических мышц [12]. Помимо центра масс воспроизводимость карт можно оценивать по доле перекрытия при повторных исследованиях: например, в исследовании С. Weiss и соавт. (2013) продемонстрировано, что такая доля у здоровых добровольцев для 2 картирований составляла $44 \pm 6 \%$, а для 3 — всего $24 \pm 4 \%$ [14].

Из количественных признаков чаще всего анализируется площадь карты. В случае использования «сеточного» алгоритма площадь карты представляет собой алгебраическую сумму площадей ячеек сетки, при стимуляции которых регистрировался достоверный ВМО. При картировании без использования сетки для нанесения стимулов расчет площади зависит от выбранного алгоритма построения карты, среди которых можно выделить 3 основных: метод выпуклых оболочек, метод интерполяции сплайнами и метод тесселяции Вороного [18, 19]. Получены противоречивые данные о воспроизводимости площади карты с диапазоном ИСС (при анализе мышц кисти) от 0,4 до 0,9 [14, 16, 20–22]. Воспроизводимость площади карт мышц ног, мимических мышц ниже, чем для мышц кисти [12, 14].

Для учета амплитуды ВМО используется параметр взвешенной по амплитуде площади ВМО. В качестве «весов» для площади карты может быть использована вероятность регистрации ВМО (алгоритм картирования в таком случае должен включать нанесение не-

скольких стимулов в одну и ту же точку), обладающая большей точностью, меньшим смещением и коэффициентом вариации по сравнению с взвешенной по амплитуде площадью [22]. Кроме того, при планировании исследований и оценке ожидаемых эффектов следует учитывать то, что абсолютное большинство работ с оценкой воспроизводимости выполнено у молодых людей, тогда как у пожилых воспроизводимость разных параметров карт может быть хуже [20].

Важным методическим аспектом картирования, во многом определяющим перечень параметров, доступных для анализа, является применение «сеточного» алгоритма. При использовании данного алгоритма стимулы наносятся в заранее определенные ячейки «сетки», при этом сама сетка может быть размечена на специальной шапочке для пациента при ТМС без нейронавигации [23] или построена с помощью программного обеспечения нейронавигационной системы (рис. 1) [22].

Размер ячеек может варьировать. При картировании без навигационной системы чаще всего используется квадратная ячейка площадью 1 см^2 [16, 23]. Преимуществом «сеточных» алгоритмов является возможность стимулировать строго одни и те же точки несколько раз; при этом в ряде исследований использовалось последовательное нанесение стимулов в каждую ячейку, тогда как в других исследованиях для уменьшения влияния предыдущих стимулов на последующие, нанесенные в одну точку, был использован псевдорандомизированный порядок предъявления стимулов [22]. Картирование с использованием «сетки» требует значительно меньшего времени вследствие меньшей плотности стимуляции, а также позволяет получать сопоставимые данные у разных людей в разных экспериментах. Основным недостатком такого подхода служит невозможность индивидуального подбора размера сетки: в ряде случаев избыточность размера «сетки» приводит к нанесению неинформативных (не индуцирующих ВМО) стимулов, тогда как недостаточный размер «сетки» — к ошибкам в оценке параметров карт. Картирование без «сетки» проводится с использованием нейронавигационных систем и позволяет непосредственно во время выполнения процедуры адаптироваться к топографии и локализации карты конкретного субъекта. Исследований по сопоставлению вариабельности параметров картирования с использованием «сеточного» алгоритма не проводилось. При картировании мышц кисти без «сетки» ИСС для центра масс колеблется от 0,3 до 0,98 (при этом координата x более вариабельна, чем координата y), тогда как в большинстве исследований с применением «сеточного» алгоритма ИСС превышает 0,75 [14, 17, 21]. Таким образом, картирование без использования «сеточного» алгоритма предпочтительно для разовой оценки индивидуальных карт, тогда как использование «сеточного» алгоритма — для проведения продольных исследований.

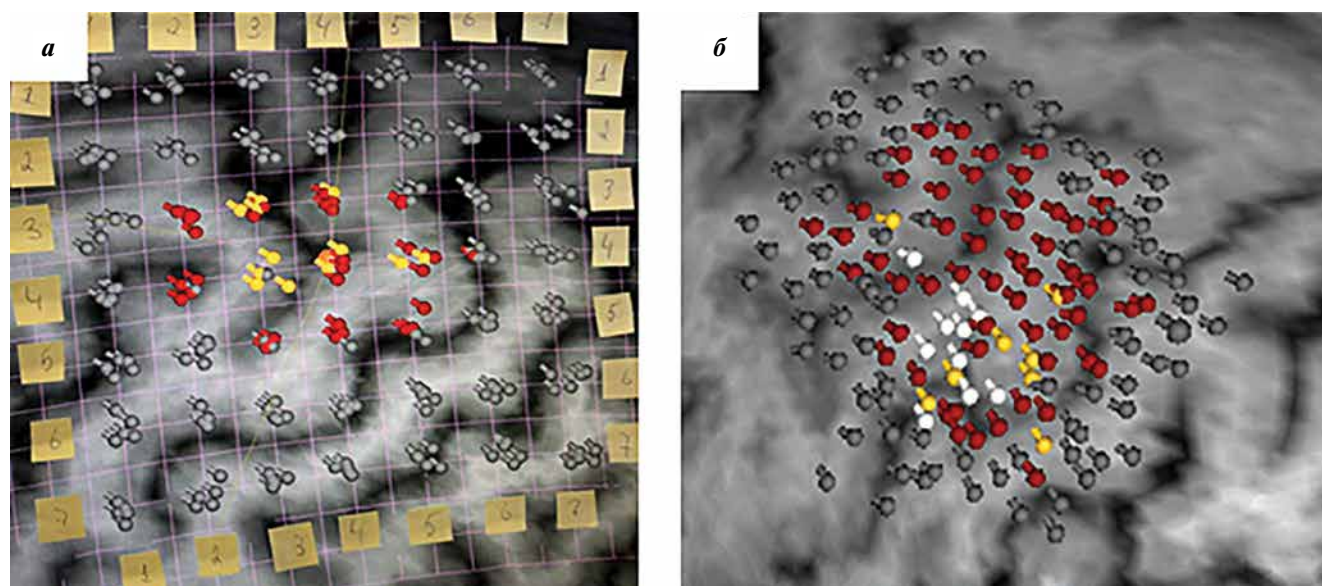


Рис. 1. Примеры коркового представления короткой мышцы, отводящей большой палец кисти, у здорового добровольца: а – картирование с использованием «сеточного» алгоритма с площадью ячейки $0,49 \text{ мм}^2$; б – картирование без сетки. Кортиковое представление наложено на индивидуальное изображение головного мозга в программе Nexstim. Цвет точек определяется амплитудой зарегистрированного вызванного моторного ответа: белый – $>1000 \text{ мкВ}$, желтый – $500\text{--}1000 \text{ мкВ}$, красный – $50\text{--}500 \text{ мкВ}$, серый – $<50 \text{ мкВ}$

Fig. 1. Examples of cortical representation of the abductor pollicis brevis muscle in a healthy volunteer: а – mapping was performed using a grid algorithm with a cell area of 0.49 mm^2 ; б – mapping without a grid. Cortical representation superimposed on an individual image of the brain in the Nexstim software. The color of the points is determined by the motor evoked potential amplitude: white – $>1000 \text{ }\mu\text{V}$, yellow – $500\text{--}1000 \text{ }\mu\text{V}$, red – $50\text{--}500 \text{ }\mu\text{V}$, grey – $<50 \text{ }\mu\text{V}$

В последние 10–15 лет широкое распространение получают нейронавигационные системы. Применение нейронавигационных систем ассоциировано с уменьшением вариабельности амплитуды ВМО и всех параметров карты, которые зависят от амплитуды ВМО [24]. В 12 опубликованных исследованиях с применением нейронавигации ИСС был выше, чем в 5 исследованиях без нейронавигационных систем [12]. Кроме того, нейронавигационные системы позволяют стимулировать повторно абсолютно одинаковые зоны, что имеет значение для продольных исследований. Основным недостатком навигационных систем, затрудняющим более активное внедрение в исследовательскую практику, является их высокая стоимость.

Следующей ступенью технологического развития стало появление систем роботизированного позиционирования катушки для стимуляции, позволяющих исключить ошибки оператора и таким образом увеличить точность предъявления стимулов (рис. 2).

В ряде исследований продемонстрированы преимущества роботизированных систем позиционирования во времени, затрачиваемом на картирование, а также переносимости процедуры [25], что может быть актуально, например, у детей. В единственном исследовании, где проводился расчет ИСС, показано, что при использовании роботизированной системы позиционирования катушки оценка площади карт плохо воспроизводима, тогда как площадь, взвешенная амплитудой, и координаты центра тяжести, напротив, имеют хорошую воспроизводимость [26].

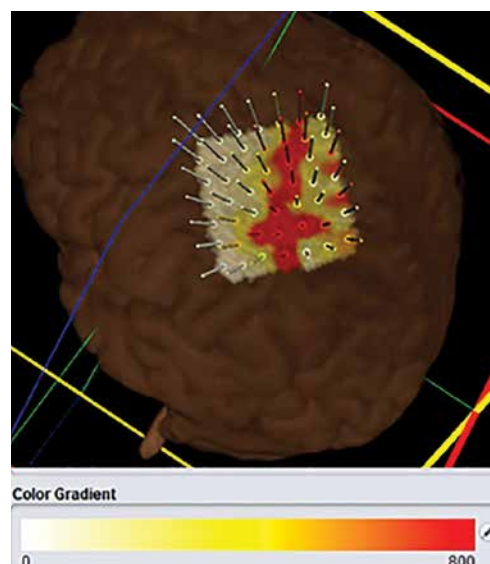


Рис. 2. Пример коркового представления, зарегистрированного с помощью роботизированной системы позиционирования катушки TMS-Cobot (Axillum Robotics) на стимуляторе MagPro X100 + Mag-Option (MagVenture). Кортиковые представления наложены на индивидуальное изображение головного мозга в программе TMS Navigator (Localite). Цветовая шкала показывает зависимость от амплитуды вызванного моторного ответа (белый соответствует нулевому значению, красный – 800 мкВ)

Fig. 2. An example of a cortical representation registered using the TMS-Cobot robotic coil positioning system (Axillum Robotics) and MagPro X100 + Mag-Option stimulation device (MagVenture). Cortical representations are superimposed on an individual brain image in the TMS Navigator software (Localite). The color scale shows the dependence on the motor evoked potential amplitude (white corresponds to zero value, red – $800 \text{ }\mu\text{V}$)

Распространение нейронавигационных систем, а также применение адаптивных несеточных алгоритмов картирования ставит задачу автоматизированной оценки основных параметров карт, их визуализации и сопоставления. В последние годы разработаны несколько пакетов программного обеспечения, позволяющих решать эти задачи [27, 28].

При проведении картирования важно контролировать состояние исследуемой мышцы. Чаще всего картирование проводят, когда мышца находится в состоянии покоя. Преимуществом картирования в «активном» состоянии является возможность использования стимулов низкой интенсивности, что актуально при картировании мышц ног у здоровых лиц или при картировании у пациентов с высоким моторным порогом. Среди недостатков «активного» подхода следует учитывать необходимость контроля и стандартизации степени активации разных мышц как у одного, так и у разных субъектов. Показано, что при использовании одинаковой интенсивности стимуляции карты, полученные в «активном» состоянии, имеют большую площадь и взвешенную площадь по сравнению с картами, полученными в состоянии покоя. При этом воспроизводимость площади, взвешенной амплитудой, выше при картировании в «активном» состоянии по сравнению с покоем, тогда как воспроизводимость площади карт при использовании 2 описанных подходов сопоставима [29].

Еще одним подходом является картирование с применением стимуляции парными стимулами, при котором для получения ВМО требуется стимул меньшей силы [24]. Показано, что картирование парными стимулами у пациентов с опухолями головного мозга позволяет получить достоверные ВМО в тех случаях, когда при картировании одиночными стимулами ВМО не регистрировались [30].

В абсолютном большинстве исследований проводится картирование мышц кисти, для которых показана наиболее высокая воспроизводимость [12]. Противоречивые данные получены о возможности картирования и оценки параметров карт мышц ног. С одной стороны, в достаточно большом числе исследований проводилось картирование разных мышц (чаще всего передней большеберцовой мышцы, четырехглавой мышцы бедра, мышцы, приводящей большой палец стопы), с другой — в ряде исследований показана низкая воспроизводимость различных параметров карт [31]. При картировании мимической мускулатуры у добровольцев/пациентов возникает проблема, связанная со стимуляцией ствола лицевого нерва и появлением «магнитного М-ответа», имеющего большую амплитуду и меньшую латентность по сравнению с ТМС-индуцированным ВМО, что затрудняет его выделение [14]. Таким образом, выбор мышц должен быть в первую очередь обусловлен клиническими или экспериментальными задачами, однако необходимо также учитывать вышеуказанные особенности.

Вопросы выбора оптимального интервала между 2 последовательными стимулами, а также общего числа стимулов, необходимого для проведения картирования, остаются на сегодняшний день нерешенными. Более длинный интервал между стимулами и большее число стимулов повышают точность картирования, но и увеличивают длительность сессии, что приводит к развитию утомления, изменению корковой возбудимости и ухудшению переносимости процедуры. Согласно метаанализу, наименьшее число стимулов в отдельной точке для получения низковариабельных значений амплитуды ВМО в пределах сессии составляет 5 [32]. Достоверных отличий при использовании 5, 10 или 15 стимулов не показано. При этом, по данным другого исследования, коэффициент вариации амплитуды ВМО составляет 0,61 (доверительный интервал 0,29–0,87). Это означает, что при предъявлении 20 или 30 стимулов среднее амплитуды по выборке будет с вероятностью 95 % отличаться от ее математического ожидания не больше чем на 26,7 и 21,8 % соответственно [33]. Если говорить о вариабельности между сессиями, то в метаанализе продемонстрировано, что воспроизводимость амплитуд нарастает с увеличением числа стимулов. Минимальное число стимулов в этом случае равно 10 [32]. Демонстрирована идентичная зависимость воспроизводимости площади, взвешенной площади и локализации центра масс от количества нанесенных стимулов при использовании «сеточного» алгоритма [22]. При использовании алгоритма картирования без «сетки» точность параметров карты также увеличивается при увеличении числа стимулов, что позволило предложить протоколы с использованием ≥ 100 стимулов [34]. Необходимое число стимулов следует определять исходя из задачи исследования и ожидаемого эффекта. Перспективным подходом в контексте определения как общего числа стимулов, так и зоны стимуляции является использование адаптивных алгоритмов, способных предсказывать онлайн вероятность индукции ВМО и на основе этого анализа продолжать или останавливать стимуляцию [35].

Выбор оптимального межстимульного интервала также является нерешенным вопросом: чаще всего используется интервал 3–5 с, однако в ряде последних исследований на здоровых добровольцах показана хорошая воспроизводимость локализации центра тяжести, площади и взвешенной площади при межстимульных интервалах длительностью 2 и даже 1 с, что позволяет значительно сократить время сессии и предъявлять больше стимулов за данный промежуток времени [17, 21].

ТМС-картирование при болезнях нервной системы

Опухоли. Одной из наиболее распространенных областей применения ТМС-картирования в клинике является нейрохирургическая практика. Предоперационное картирование проводится у пациентов

с опухолями головного мозга, локализованными в функционально значимых зонах [36]. Показано, что дистанция между «горячими точками», определяемыми при проведении ТМС и интраоперационной прямой электрической стимуляции, ниже, чем при сопоставлении функциональной магнитно-резонансной томографии и прямой электрической стимуляции [37]. Другим важным преимуществом ТМС является возможность проведения исследования у пациентов с грубым парезом или снижением уровня бодрствования.

ТМС-картирование увеличивает долю тотальных резекций и выживаемость без прогрессирования опухолевого процесса, а также снижает частоту нарастания послеоперационных двигательных расстройств по сравнению с контролем [38, 39].

В 2017 г. был представлен согласительный протокол для проведения ТМС-картирования у пациентов и здоровых лиц [10]. Выбор мышц, с которых будет регистрироваться ВМО, должен определяться локализацией опухолевого образования. При этом наиболее точные данные могут быть получены при картировании кисти, в частности рекомендуется использование мышцы, отводящей большой палец, и первой межкостной мышцы (FDI). Для нижних конечностей предлагается картировать переднюю большеберцовую мышцу, мышцы, отводящие большой палец стопы, или подошвенный сгибатель пальцев, для лица — подбородочную или круговую мышцу рта. Для картирования мышц кисти рекомендуется стимул интенсивностью 105 % от моторного порога покоя (определенного для FDI), тогда как для ноги следует начинать с интенсивности 110 % от моторного порога покоя для FDI и при необходимости увеличивать эту интенсивность с шагом 10 %.

Примеры предоперационного ТМС-картирования моторной коры представлены на рис. 3.

Координаты точек, при стимуляции которых регистрировались достоверные ВМО, могут быть использованы в качестве области интереса при построении хода кортикоспинального тракта. В ряде исследований продемонстрировано преимущество сочетанного применения результатов ТМС-картирования и диффузионно-тензорной МРТ по сравнению с применением каждого метода в отдельности. В частности, использование такого алгоритма позволяет уменьшить объем визуализируемого кортикоспинального тракта за счет исключения aberrантных волокон [39]. Важно, что такое повышение точности ассоциировано и с улучшением послеоперационных клинических исходов [38]. Однако в исследовании, где сравнивались детерминированный и вероятностный алгоритмы трактографии с данными картирования при прямой электрической стимуляции и функциональной МРТ, не продемонстрировано очевидного превосходства какого-либо из подходов [41]. Таким образом, к настоящему времени вопрос целесообразности использования координат точек, полученных при проведении ТМС-картирования, для построения трактов остается нерешенным и требует проведения дополнительных исследований и/или разработки новых алгоритмов.

Для стратификации риска нарастания послеоперационного дефицита можно использовать сопоставление моторных порогов 2 полушарий, а также расчет показателя LTD (lesion-to-tract distance — расстояние от повреждения до тракта), определяемого после построения трактов на основе ТМС-картирования [42].

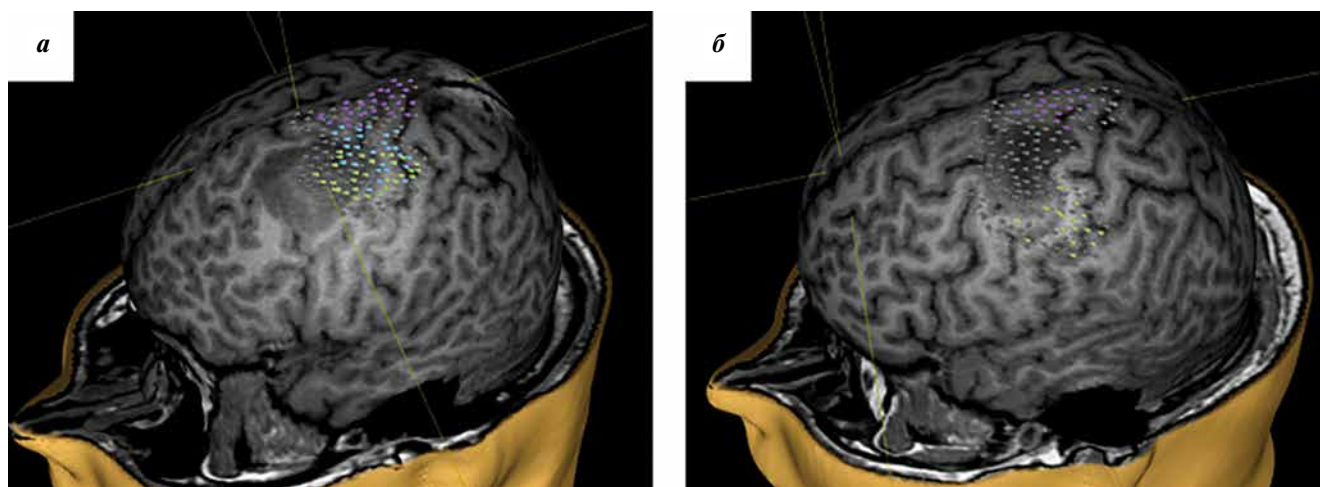


Рис. 3. Примеры предоперационного картирования: а — объемное новообразование вовлекает двигательные зоны; б — объемное новообразование не затрагивает двигательные зоны. Кортиковые представления наложены на индивидуальное изображение головного мозга в программе Nexstim. Цвет точек определяется мышцей: салатовый — короткая мышца, отводящая большой палец кисти; голубой — двуглавая мышца плеча; фиолетовый — передняя большеберцовая мышца

Fig. 3. Examples of presurgical motor mapping: а — the tumor involves the motor areas; б — the tumor does not affect the motor areas. Cortical representation superimposed on an individual image of the brain in the Nexstim software. The color of the points is determined by the muscle: light green — the abductor pollicis brevis muscle, blue — the biceps brachii muscle, purple — the tibialis anterior muscle

Наконец, ТМС-картирование может быть использовано для оценки функциональной пластичности, ассоциированной с наличием и ростом опухоли [43]. Например, описаны некоторые закономерности распространения карт в зависимости от локализации опухоли, при этом функциональный исход от паттерна распространения не зависел [43].

Согласно данным крупного исследования, включавшего более 700 пациентов, ТМС-картирование обладает хорошим профилем безопасности и переносимости: несмотря на то, что почти половина пациентов имели симптоматическую эпилепсию, не было зарегистрировано ни одного ТМС-индуцированного эпилептического приступа, 5 % пациентов отмечали дискомфорт, и лишь 0,4 % пациентов жаловались на болезненность [44].

Инсульт. Одним из перспективных направлений применения ТМС-картирования является оценка реорганизации корковых моторных зон в пораженном и непораженном полушариях у пациентов с инсультом [11, 45]. Исследования в этой области крайне гетерогенны как по методологии, так и по характеристикам включенных пациентов. По данным метаанализа 20 исследований, в большинстве случаев выявляется уменьшение площади корковых представительств в пораженном полушарии, причем более выраженное на ранних сроках после инсульта и при более грубом поражении кортикоспинального тракта. В остром периоде показано уменьшение площади корковых представительств мышц и в непораженном полушарии, однако не столь выраженное по сравнению с пораженным полушарием. При этом более тяжелые двигательные нарушения ассоциированы с большей асимметрией размеров корковых представительств [11]. Площадь корковых представительств мышц кисти в пораженном полушарии коррелирует с тяжестью двигательных нарушений. Восстановление двигательной функции ассоциировано с увеличением площади корковых представительств в пораженном полушарии. В ряде случаев у пациентов с легких парезом площади корковых представительств мышц в пораженном полушарии могут даже превышать таковые площади у здоровых лиц [11].

Результаты исследований с применением ТМС-картирования в целом соответствуют представлениям о постинсультной реорганизации двигательной системы после инсульта, которая в настоящее время наиболее полно описана бимодальной балансовой моделью [46]. Согласно этой модели, восстановление двигательной функции зависит от структурного резерва и межполушарного баланса: при высоком структурном резерве максимальное восстановление наблюдается при оптимальном межполушарном балансе; при низком резерве, напротив, ограниченное восстановление возможно при смещении межполушарного баланса [47].

В соответствии с данной моделью при проведении ТМС-картирования в динамике (в течение 8 нед) по-

казано, что маркером двигательного восстановления является изменение площадей корковых представительств в непораженном полушарии: хорошему восстановлению соответствует уменьшение площадей, а плохому — их увеличение [48]. Изменение площадей корковых представительств мышц в непораженном полушарии в динамике, таким образом, может быть перспективным маркером косвенной оценки межполушарных взаимодействий. Перспективным направлением применения ТМС-картирования при инсульте является разработка подходов к реабилитации, стратифицированных в зависимости от особенностей реорганизации моторной коры и тяжести поражения кортикоспинального тракта. Например, оценка асимметрии и динамики площадей корковых представительств наряду с целым рядом других маркеров перспективна для выбора протокола ритмической ТМС (ингибирование против активации моторных зон непораженного полушария) [11, 49].

Кроме изменения площадей корковых представительств, при инсульте также описано изменение их локализации: в пораженном полушарии корковые представительства могут смещаться в сторону премоторной или первичной соматосенсорной коры [50]. Для некоторых из этих смещений показана ассоциация с восстановлением двигательных функций, хотя их функциональная значимость остается не совсем ясной.

Среди ограничений ТМС-картирования при инсульте следует отметить невозможность построения корковых представительств из-за отсутствия ВМО у пациентов с грубым поражением кортикоспинальных трактов. В этом аспекте именно оценка корковых представительств непораженного полушария может быть более перспективной.

Боковой амиотрофический склероз (БАС) и другие болезни мотонейронов. Несмотря на интенсивные исследования в области разработки ТМС-маркеров поражения верхнего мотонейрона при БАС, до настоящего времени применение этого метода в клинической практике ограничено [51]. ТМС-картирование при БАС проводилось в единичных работах [52–58]. Основным общепризнанным изменением является снижение размеров корковых представительств мышцы кисти, которое коррелирует с силой мышцы и тяжестью течения болезни. Вероятно, уменьшение размеров корковых представительств мышц при БАС отражает гибель мотонейронов. Кроме того, показана обратная корреляция площади корковых представительств и моторного порога. В ряде случаев при БАС выявляется феномен «мозаичности» корковых представительств — чередование областей, при стимуляции которых регистрируется ВМО, с участками, стимуляция которых не приводит к возникновению ВМО. Данный феномен может отражать неравномерность распределения нейродегенеративного процесса. Среди других описанных изменений стоит отметить выявленное у части пациентов

заметного смещения корковых представительств в сторону премоторной коры или коры постцентральной извилины, что может свидетельствовать о компенсаторной перестройке моторной коры [53, 54].

При анализе результатов ТМС-картирования информативным оказался такой показатель, как взвешенная по амплитуде площадь корковых представительств. Данный показатель при БАС может снижаться даже при нормальной площади корковых представительств, в том числе у пациентов с клинически асимптомным поражением верхнего мотонейрона [54, 55]. В целом ТМС-картирование перспективно для диагностики, мониторинга и прогнозирования течения БАС, однако для широкого внедрения этого метода необходимы дополнительные исследования.

Ограничение и перспективы

При анализе результатов ТМС-картирования необходимо учитывать, что корковые представительства разных мышц в моторной коре в значительной степени перекрываются между собой. Данный феномен, обозначаемый как конвергенция, был неоднократно продемонстрирован в исследованиях с применением различных методов [56]. Кроме того, показано, что нейроны, обеспечивающие изолированные движения, объединены в микроколонки, а те, в свою очередь, входят в состав более крупных доменов, участвующих в реализации комплексных координированных движений, таких как захват объекта или достижение уда-

ленно расположенного объекта [57]. Современные данные об организации моторной коры подчеркивают определенную условность самого понятия «корковое представительство мышцы» и диктуют необходимость отказа от рассмотрения моторной коры как совокупности представительств отдельных мышц. В этом аспекте подвергается критике и концепция гомукулюса, не учитывающая перекрытие корковых представительств мышц. Гораздо более оправданным с физиологической точки зрения является, вероятно, картирование отдельных движений, а не мышц.

С практической точки зрения большое значение для дальнейшего развития методики ТМС-картирования могут иметь следующие направления: 1) накопление эмпирических данных относительно параметров корковых представительств в норме в рамках крупных исследований; 2) совершенствование протоколов картирования (оптимизация интенсивности и других параметров стимуляции, использование адаптивных алгоритмов, развитие роботизированного картирования и т. п.); 3) уточнение причин методической вариабельности ВМО как физиологического феномена, который в значительной степени сказывается на вариабельности параметров корковых представительств, в том числе в качестве зашумляющего фактора; 4) более широкое применение картирования моторной коры при различных болезнях нервной системы, поиск наиболее чувствительных и специфичных маркеров для дифференциации нормы и патологии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Ebbesen C.L., Brecht M. Motor cortex – to act or not to act? *Nat Rev Neurosci* 2017;18(11):694–705. DOI: 10.1038/nrn.2017.119
2. Harris L.J., Almerigi J.B. Probing the human brain with stimulating electrodes: the story of Roberts Bartholow's (1874) experiment on Mary Rafferty. *Brain Cogn* 2009;70(1):92–115. DOI: 10.1016/j.bandc.2009.01.008
3. Penfield W., Boldrey E. Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation. *Brain* 1937;60:389–440.
4. Merton P.A., Morton H.B. Stimulation of the cerebral cortex in the intact human subject. *Nature* 1980;285(5762):227. DOI: 10.1038/285227a0
5. Barker A.T., Jalinous R., Freeston I.L. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1985;1(8437):1106–7. DOI: 10.1016/S0140-6736(85)92413-4
6. Cohen L.G., Bandinelli S., Topka H.R. et al. Topographic maps of human motor cortex in normal and pathological conditions: mirror movements, amputations and spinal cord injuries. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 1991;43:36–50.
7. Ruohonen J., Karhu J. Navigated transcranial magnetic stimulation. *Neurophysiol Clin* 2010;40(1):7–17. DOI: 10.1016/j.neucli.2010.01.006
8. Nicolini C., Harasym D., Turco C.V. et al. Human motor cortical organization is influenced by handedness. *Cortex* 2019;115:172–83. DOI: 10.1016/j.cortex.2019.01.017
9. Raffin E., Siebner H.R. Use-dependent plasticity in human primary motor hand area: synergistic interplay between training and immobilization. *Cereb Cortex* 2019;29(1):356–71. DOI: 10.1093/cercor/bhy226
10. Krieg S.M., Lioumis P., Mäkelä J.P. et al. Protocol for motor and language mapping by navigated TMS in patients and healthy volunteers; workshop report. *Acta Neurochir (Wien)* 2017;159(7):1187–95. DOI: 10.1007/s00701-017-3187-z
11. Lüdemann-Podubeká J., Nowak D.A. Mapping cortical hand motor representation using TMS: A method to assess brain plasticity and a surrogate marker for recovery of function after stroke? *Neurosci Biobehav Rev* 2016;69:239–51. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2016.07.006
12. Sondergaard R.E., Martino D., Kiss Z.H.T. et al. TMS Motor Mapping Methodology and Reliability: A Structured Review *Front Neurosci* 2021;15:709368. DOI: 10.3389/fnins.2021.709368
13. Portney L.G., Watkins M.P. Foundations of clinical research: applications to practice. Upper Saddle River: Pearson/Prentice Hall, 2009. 892 p.
14. Weiss C., Nettekoven C., Rehme A.K. et al. Mapping the hand, foot and face representations in the primary motor cortex – retest reliability of neuronavigated TMS versus functional MRI. *Neuroimage* 2013;66:531–42. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2012.10.046
15. Opitz A., Legon W., Rowlands A. et al. Physiological observations validate finite element models for estimating subject-specific electric field distributions induced by transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. *Neuroimage* 2013;81:253–64. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2013.04.067

16. Malcolm M.P., Triggs W.J., Light K.E. et al. Reliability of motor cortex transcranial magnetic stimulation in four muscle representations. *Clin Neurophysiol* 2006;117(5):1037–46. DOI: 10.1016/j.clinph.2006.02.005
17. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The reliability and validity of rapid transcranial magnetic stimulation mapping. *Brain Stimul* 2018;11(6):1291–5. DOI: 10.1016/j.brs.2018.07.043
18. Пойдашева А.Г., Бакулин И.С., Черныавский А.Ю. и др. Картирование корковых представительства мышц с помощью навигационной транскраниальной магнитной стимуляции: возможности применения в клинической практике. *Медицинский алфавит* 2017;2(22):21–5
19. Poydasheva A.G., Bakulin I.S., Chernyavskiy A.Yu. et al. Motor cortex mapping with navigated transcranial magnetic stimulation and its clinical application. *Meditinskiiy Alfavit = Medical Alphabet* 2017;2(22):21–5. (In Russ.)
19. Jonker Z.D., van der Vliet R., Hauwert C.M. et al. TMS motor mapping: Comparing the absolute reliability of digital reconstruction methods to the golden standard. *Brain Stimul* 2019;12(2):309–13. DOI: 10.1016/j.brs.2018.11.005
20. McGregor K.M., Carpenter H., Kleim E. et al. Motor map reliability and aging: a TMS/fMRI study. *Exp Brain Res* 2012;219(1):97–106. DOI: 10.1007/s00221-012-3070-3
21. Van de Ruit M., Perenboom M.J., Grey M.J. TMS brain mapping in less than two minutes. *Brain Stimul* 2015;8(2):231–9. DOI: 10.1016/j.brs.2014.10.020
22. Sinitsyn D.O., Chernyavskiy A.Y., Poydasheva A.G. et al. Optimization of the navigated TMS mapping algorithm for accurate estimation of cortical muscle representation characteristics. *Brain Sci* 2019;9(4):88. DOI: 10.3390/brainsci9040088
23. Wassermann E.M., McShane L.M., Hallett M. et al. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1992;85(1):1–8. DOI: 10.1016/0168-5597(92)90094-r
24. Julkunen P., Järnefelt G., Savolainen P. et al. Facilitatory effect of paired-pulse stimulation by transcranial magnetic stimulation with biphasic wave-form. *Med Eng Phys* 2016;38(8):813–7. DOI: 10.1016/j.medengphy.2016.04.025
25. Grab J.G., Zewdie E., Carlson H.L. et al. Robotic TMS mapping of motor cortex in the developing brain. *J Neurosci Methods* 2018;309:41–54. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2018.08.007
26. Giuffre A., Kahl C.K., Zewdie E. et al. Reliability of robotic transcranial magnetic stimulation motor mapping. *J Neurophysiol* 2021;125(1):74–85. DOI: 10.1152/jn.00527.2020
27. Novikov P.A., Nazarova M.A., Nikulin V.V. TMSmap – software for quantitative analysis of TMS mapping results. *Front Hum Neurosci* 2018;12:239. DOI: 10.3389/fnhum.2018.00239
28. Gerber M.B., McLean A.C., Stephen S.J. et al. NeuroMeasure: A Software Package for Quantification of Cortical Motor Maps Using Frameless Stereotaxic Transcranial Magnetic Stimulation. *Front Neuroinform* 2019;13:23. DOI: 10.3389/fninf.2019.00023
29. Ngomo S., Leonard G., Moffet H. et al. Comparison of transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active conditions and their reliability. *J Neurosci Methods* 2012;205(1):65–71. DOI: 10.1016/j.jneumeth.2011.12.012
30. Sollmann N., Zhang H., Kelm A. et al. Paired-pulse navigated TMS is more effective than single-pulse navigated TMS for mapping upper extremity muscles in brain tumor patients. *Clin Neurophysiol* 2020;131(12):2887–98. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.09.025
31. Davies J.L. Using transcranial magnetic stimulation to map the cortical representation of lower-limb muscles. *Clin Neurophysiol Pract* 2020;5:87–99. DOI: 10.1016/j.cnp.2020.04.001
32. Cavaleri R., Schabrun S.M., Chipchase L.S. The number of stimuli required to reliably assess corticomotor excitability and primary motor cortical representations using transcranial magnetic stimulation (TMS): a systematic review and meta-analysis. *Syst Rev* 2017;6(1):48. DOI: 10.1186/s13643-017-0440-8
33. Ammann C., Guida P., Caballero-Insaurriaga J. et al. A framework to assess the impact of number of trials on the amplitude of motor evoked potentials. *Sci Rep* 2020;10(1):21422. DOI: 10.1038/s41598-020-77383-6
34. Chernyavskiy A.Y., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G. et al. Accuracy of estimating the area of cortical muscle representations from TMS mapping data using voronoi diagrams. *Brain Topogr* 2019;32(5):859–72. DOI: 10.1007/s10548-019-00714-y
35. Faghihpourayesh R., Imbiriba T., Yarossi M. et al. Motor Cortex Mapping using Active Gaussian Processes. *Int Conf Pervasive Technol Relat Assist Environ* 2020;2020:14. DOI: 10.1145/3389189.3389202
36. Haddad A.F., Young J.S., Berger M.S. et al. Preoperative applications of navigated transcranial magnetic stimulation. *Front Neurol* 2021;11:628903. DOI: 10.3389/fneur.2020.628903
37. Picht T., Schmidt S., Brandt S. et al. Preoperative functional mapping for rolandic brain tumor surgery: comparison of navigated transcranial magnetic stimulation to direct cortical stimulation. *Neurosurgery* 2011;69(3):581–8; discussion 588. DOI: 10.1227/NEU.0b013e3182181b89
38. Frey D., Schilt S., Strack V. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation improves the treatment outcome in patients with brain tumors in motor eloquent locations. *Neuro Oncol* 2014;16(10):1365–72. DOI: 10.1093/neuonc/nou110
39. Krieg S.M., Picht T., Sollmann N. et al. Resection of motor eloquent metastases aided by preoperative nTMS-based motor maps-comparison of two observational cohorts. *Front Oncol* 2016;6:261. DOI: 10.3389/fonc.2016.00261
40. Rosenstock T., Grittner U., Acker G. et al. Risk stratification in motor area-related glioma surgery based on navigated transcranial magnetic stimulation data. *J Neurosurg* 2017;126(4):1227–37. DOI: 10.3171/2016.4.JNS.152896
41. Münnich T., Klein J., Hattingen E. et al. Tractography verified by intraoperative magnetic resonance imaging and subcortical stimulation during tumor resection near the corticospinal tract. *Oper Neurosurg (Hagerstown)* 2019;16(2):197–210. DOI: 10.1093/ons/opy062
42. Sollmann N., Zhang H., Fratini A. et al. Risk assessment by presurgical tractography using navigated TMS maps in patients with highly motor- or language-eloquent brain tumors. *Cancers (Basel)* 2020;12(5):1264. DOI: 10.3390/cancers12051264
43. Bulubas L., Sollmann N., Tanigawa N. et al. Reorganization of motor representations in patients with brain lesions: a navigated transcranial magnetic stimulation study. *Brain Topogr* 2018;31(2):288–99. DOI: 10.1007/s10548-017-0589-4
44. Tarapore P.E., Picht T., Bulubas L. et al. Safety and tolerability of navigated TMS for preoperative mapping in neurosurgical patients. *Clin Neurophysiol* 2016;127(3):1895–900. DOI: 10.1016/j.clinph.2015.11.042
45. Di Pino G., Di Lazzaro V. The balance recovery bimodal model in stroke patients between evidence and speculation: Do recent studies support it? *Clin Neurophysiol* 2020;131(10):2488–90. DOI: 10.1016/j.clinph.2020.07.004
46. Plow E.B., Sankarasubramanian V., Cunningham D.A. et al. Models to tailor brain stimulation therapies in stroke. *Neural Plast* 2016;2016:4071620. DOI: 10.1155/2016/4071620
47. Veldema J., Bösl K., Nowak D.A. Motor recovery of the affected hand in subacute stroke correlates with changes of contralesional cortical hand motor representation. *Neural Plast* 2017;2017:6171903. DOI: 10.1155/2017/6171903
48. Liepert J., Miltner W.H., Bauder H. et al. Motor cortex plasticity during constraint-induced movement therapy in stroke patients. *Neurosci Lett* 1998;250(1):5–8. DOI: 10.1016/s0304-3940(98)00386-3
49. Sankarasubramanian V., Machado A.G., Conforto A.B. et al. Inhibition versus facilitation of contralesional motor cortices in stroke: deriving a model to tailor brain stimulation. *Clin Neurophysiol* 2017;128(6):892–902. DOI: 10.1016/j.clinph.2017.03.030
50. Назарова М.А. Мультимодальная оценка реорганизации двигательной системы руки после полушарного инсульта: МРТ–ТМС исследование. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 122 с.

- Nazarova M.A. Multimodal assessment of the reorganization of the motor system of the hand after a hemispheric stroke: an MRI–TMS study. Author's abstract of thesis ... of candidate of medical sciences. Moscow, 2015. 122 p. (In Russ.)
51. De Carvalho M. Electrodiagnosis of amyotrophic lateral sclerosis: a review of existing guidelines. *J Clin Neurophysiol* 2020;37(4):294–8. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000682
 52. Chervyakov A.V., Bakulin I.S., Savitskaya N.G. et al. Navigated transcranial magnetic stimulation in amyotrophic lateral sclerosis. *Muscle Nerve* 2015;51(1):125–31.
 53. Бакулин И.С., Пойдашева А.Г., Чернявский А.Ю. и др. Методика выявления поражения верхнего мотонейрона при боковом амиотрофическом склерозе с помощью транскраниальной магнитной стимуляции. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2018;12(2):45–54. DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
Bakulin I.S., Poydasheva A.G., Chernyavsky A.Yu. et al. Methods of detecting lesions of upper motor neuron in amyotrophic lateral sclerosis using transcranial magnetic stimulation. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2018;12(2):45–54. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2018.2.7
 54. Бакулин И.С., Синицын Д.О., Пойдашева А.Г. и др. Навигационное ТМС-картирование с «сеточным» алгоритмом в оценке реорганизации корковых представительств мышц при боковом амиотрофическом склерозе. *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* 2019;13(3):55–62. DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7
Bakulin I.S., Sinitsyn D.O., Poydasheva A.G. et al. Navigated TMS mapping using the grid-based algorithm to evaluate the reorganization of cortical muscle representation in amyotrophic lateral sclerosis. *Annaly klinicheskoy i eksperimentalnoy neurologii = Annals of Clinical and Experimental Neurology* 2019;13(3):55–62. (In Russ.). DOI: 10.25692/ACEN.2019.3.7
 55. Zdunczyk A., Schwarzer V., Mikhailov M. et al. The corticospinal reserve capacity: reorganization of motor area and excitability as a novel pathophysiological concept in cervical myelopathy. *Neurosurgery* 2018;83(4):810–8. DOI: 10.1093/neuros/nyx437
 56. Schieber M.H., Hibbard L.S. How somatotopic is the motor cortex hand area? *Science* 1993;261(5120):489–92. DOI: 10.1126/science.8332915
 57. Kaas J.H. Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(Suppl 1):10655–60. DOI: 10.1073/pnas.1201892109

Вклад авторов

А.Г. Пойдашева, И.С. Бакулин: разработка концепции и написание оригинального текста публикации;
Д.Ю. Лагода: внесение принципиальных изменений в текст публикации;
Н.А. Супонева, М.А. Пирадов: разработка концепции и внесение принципиальных изменений в текст публикации.

Authors' contributions

A.G. Poydasheva, I.S. Bakulin: conceptualization and writing the article;
D.Yu. Lagoda: editing the article;
N.A. Suponeva, M.A. Piradov: conceptualization and editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

А.Г. Пойдашева / A.G. Poydasheva: <https://orcid.org/0000-0003-1841-1177>
И.С. Бакулин / I.S. Bakulin: <https://orcid.org/0000-0003-0716-3737>
Д.Ю. Лагода / D.Yu. Lagoda: <https://orcid.org/0000-0002-9267-8315>
Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>
М.А. Пирадов / M.A. Piradov: <https://orcid.org/0000-0002-6338-0392>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-20-28



Воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся анемией, как фактор риска развития синдрома беспокойных ног. Обзор литературы

С.А. Захарова, А.Л. Калинин*Медицинский научно-образовательный центр ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова»; Россия, 119192 Москва, Ломоносовский проспект, 27, корп. 10***Контакты:** Александр Леонидович Калинин akalinkin@sleeplab.ru

Синдром беспокойных ног (СБН) – это неврологическое сенсомоторное заболевание, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые возникают преимущественно в покое, в вечернее или ночное время суток и облегчаются при движении. Важную роль в патогенезе СБН играет дефицит железа в центральной нервной системе. Есть данные о том, что фактором риска развития СБН также является хроническое воспаление. Анемия – самое частое осложнение и внекишечное проявление воспалительных заболеваний кишечника, поэтому вопрос распространенности СБН у данной группы пациентов представляет особый интерес. При этом нарушения сна у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника влияют на течение основного заболевания и могут являться доклиническими маркерами обострения. Необходимо помнить о СБН как о возможной причине нарушения сна и снижения качества жизни у данной группы пациентов.

Ключевые слова: синдром беспокойных ног, воспалительные заболевания кишечника, железодефицит, анемия хронического воспаления

Для цитирования: Захарова С.А., Калинин А.Л. Воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся анемией, как фактор риска развития синдрома беспокойных ног. Обзор литературы. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):20–28. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-20-8

Anemia in patients with inflammatory bowel disease as a risk factor for restless legs syndrome. Literature review

S.A. Zakharova, A.L. Kalinkin*Lomonosov Moscow State University Medical Research and Educational Center; Build. 10, 27 Lomonosovskiy Prospect, 119192 Moscow, Russia***Contacts:** Alexander Leonidovich Kalinkin akalinkin@sleeplab.ru

Restless legs syndrome (RLS) is a neurological, sensorimotor disorder. It is characterized by the uncomfortable and unpleasant sensations in the legs which begin or worsen during periods of rest, primarily in the evening or night, and are relieved by movement. Central iron deficiency plays a vital role in the pathogenesis of RLS. There is evidence that chronic inflammation is an additional risk factor for RLS. Anemia is the most common complication and extraintestinal manifestation of inflammatory bowel disease, therefore the prevalence of RLS in these patients is a problem of great interest. In addition, inflammatory bowel disease patients' sleep disturbances directly influence the disease's clinical course and can be the preclinical marker of exacerbation. It is essential for clinicians to be aware of RLS as a possible reason for sleep disturbance and as a factor that negatively affects the quality of life in inflammatory bowel disease patients.

Keywords: restless legs syndrome, inflammatory bowel disease, iron deficiency, anemia of chronic disease

For citation: Zakharova S.A., Kalinkin A.L. Anemia in patients with inflammatory bowel disease as a risk factor for restless legs syndrome. Literature review. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(4):20–28. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-20-8

Общая характеристика синдрома беспокойных ног

Согласно Международной классификации нарушений сна 3-го пересмотра (International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3), 2014), синдром беспокойных ног (СБН), или болезнь Уиллиса—Экбома, входит в группу нарушений движений во сне [1]. Впервые синдром выделен английским терапевтом Т. Willis в 1672 г., который писал: «У некоторых людей, сразу после того, как они собираются спать и ложатся в постель, возникает шевеление сухожилий, рук и ног, сопровождаемое коликами и таким беспокойством, что больной не может спать, как будто бы он находится под пыткой» [2, 3]. Два века спустя вклад в развитие представлений о заболевании внес немецкий невролог Т. Wittmaack, который дал синдрому латинское название *anxietas tibiae*, т. е. буквально «беспокойство ног» [4, 5]. Он также указал на частое сочетание болезни с тревожными и депрессивными симптомами и предложил рассматривать ее как форму неврастения [6]. Термин «синдром беспокойных ног» был введен в практику лишь в 1945 г. шведским неврологом К.-А. Ekblom, который суммировал уже имеющуюся информацию и сделал подробный и полный доклад о данном состоянии на основании наблюдений за 34 пациентами [5, 7]. К.-А. Ekblom выделил основные критерии диагностики: «Ощущения возникают у пациента исключительно во время отдыха, чаще всего вечером и в начале ночи, и вызывают непреодолимое желание двигать ногами. Более того, ощущения пациент чувствует не на коже, но глубоко в нижних конечностях» [8].

Текущее определение СБН мало отличается от сформулированного К.-А. Ekblom. СБН — это неврологическое сенсомоторное заболевание. Для постановки диагноза необходимо выполнение 5 критериев, которые характеризуют данное состояние [8]:

1. Императивная потребность совершать движения ногами, обычно, но не всегда сопровождаемая или вызываемая неприятными ощущениями в ногах.
2. Императивная потребность совершать движения ногами и сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах начинаются или ухудшаются в покое, например в положении лежа или сидя.
3. Императивная потребность совершать движения ногами и сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах частично или полностью облегчаются движением (например, растяжением мышц или ходьбой) по меньшей мере до тех пор, пока движение продолжается.
4. Императивная потребность совершать движения ногами и сопровождающие ее неприятные ощущения в ногах, возникающие или усиливающиеся в покое, появляются или усиливаются в вечернее или ночное время.
5. Возникновение вышеуказанных симптомов невозможно связать с другим медицинским или пове-

денческим расстройством (например, мышечным спазмом, позиционным дискомфортом, миалгией, венозным стазом, отеком ног, стереотипным постукиванием стопой).

Критерии диагностики были впервые сформулированы Международной группой по изучению СБН (International Restless Legs Syndrome Study Group, IRLSSG) в 1995 г., дополнены специалистами Национального института здоровья США в 2002 г. и впоследствии пересмотрены в 2014 г. [8].

Следует отметить, что неприятные ощущения, описываемые пациентами, могут распространяться на другие части тела, главным образом руки. Симптоматика со стороны верхних конечностей возникает у 21–57 % пациентов [8]. Тяжелые формы болезни могут проявляться распространением неприятных ощущений на бедра, живот, спину, область лица [8]. IRLSSG указывает, что заболевание в любом случае должно проявляться симптомами со стороны ног, при этом нарушения со стороны других частей тела не должны преобладать по интенсивности. Несмотря на это, встречаются и атипичные случаи. Минимальное вовлечение нижних конечностей или даже полное отсутствие симптомов со стороны ног встречаются крайне редко и рассматриваются как варианты СБН [8]. В литературе такие состояния описываются как «синдром беспокойного живота» [9], «синдром беспокойной спины» [10] и т. п., так как клиническая картина, за исключением локализации, полностью соответствует диагностическим критериям СБН, описанным выше. Описан «синдром беспокойного мочевого пузыря» [11]. Следует отметить, что симптомы также могут распространяться на другие части тела при развитии «феномена усиления» (аугментации), который возникает при длительном лечении СБН агонистами дофаминовых рецепторов [12].

Синдром беспокойных ног — часто встречающееся заболевание. Распространенность в общей популяции достигает 15 % [13], в западных странах популяционные исследования выявили распространенность 5–10 % [14]. В азиатских странах этот показатель ниже: от 0,1 до 8,3 %. Реже всего СБН встречается у населения Африки [14]. С клинически значимыми симптомами, что определяется как наличие жалоб 2 и более раз в неделю, как минимум умеренной тяжести по шкале IRLS (International Restless Legs Severity Scale), сталкиваются 2–3 % населения Европы и США [15]. Отечественные данные, к сожалению, немногочисленны: на основании результатов обследования 582 работников предприятий Московского региона (средний возраст — 45 лет) распространенность СБН составила 14,7 % [16].

У женщин в возрасте старше 35 лет заболевание встречается почти в 2 раза чаще, чем у мужчин той же возрастной группы [8]. С возрастом распространенность увеличивается: у пожилых пациентов этот показатель достигает 35 % [17].

Выделяют 2 фенотипа СБН: первичный и вторичный [18]. Первичный характеризуется ранним началом (до 45 лет; у части пациентов дебют в детском возрасте). У таких пациентов чаще выявляется семейный анамнез СБН [8, 19]. В целом первичный СБН сегодня рассматривается как генетическое заболевание. Это подтверждается исследованием близнецов: конкордантность у монозиготных близнецов выше, чем у дизиготных [8]. Предполагается как аутосомно-доминантный, так и аутосомно-рецессивный тип наследования [18]. Было выявлено около 23 генетических локусов [20], включая гены *BTB9* и *MEIS1* [18]. Вторичный СБН развивается после 45 лет и является сопутствующей патологией при анемии, полиневропатии, рассеянном склерозе, заболеваниях сердечно-сосудистой, мочевыделительной, эндокринной систем и др. [18].

Важным фактором в патогенезе как первичного, так и вторичного СБН, считается железодефицит. Впервые связь между развитием болезни и железодефицитной анемией (ЖДА) отметил К.-А. Ekbom в 1945 г. [7]. Это позволило N.B. Nordlander в 1953 г. использовать инфузионную терапию препаратами железа у 22 пациентов с СБН, из которых только в 1 случае не было получено ожидаемого эффекта [21, 22]. В настоящее время известно, что риск развития СБН у пациентов с ЖДА в 9 раз выше, чем в общей популяции [23]. Симптомы СБН могут также развиваться вне ЖДА: железодефицит, не сопровождающийся снижением уровня гемоглобина, также является фактором риска [24]. Однако у пациентов с первичным СБН связь развития болезни с концентрацией железа сыворотки значительно менее выражена [19]. Более того, симптомы СБН могут возникать на фоне избытка железа, что было продемонстрировано у пациентов с гемохроматозом [25]. Исследования показали, что основную роль играет нарушение обмена железа в центральной нервной системе (ЦНС) [26]. Значительное снижение содержания железа в черной субстанции, хвостатом ядре, скорлупе и таламусе было выявлено у пациентов с СБН разными методами визуализации, включая магнитно-резонансную томографию с использованием R1- и R2-режима сканирования и ультразвукового транскраниального исследования в В-режиме [26, 27]. Анализ спинномозговой жидкости у пациентов с СБН показал пониженное содержание ферритина, прогепсидина и повышенное — трансферрина [28]. Результаты исследований варьировали в зависимости от времени суток, в которое проводилось взятие образцов. По-видимому, существуют циркадианные изменения метаболизма железа в ЦНС, что может отражаться на клинической картине СБН. При этом как среди пациентов, так и среди здоровых добровольцев не было лиц с ЖДА или железодефицитом: уровень ферритина сыворотки колебался в пределах нормы в обеих группах. Однако прямая зависимость содержания ферритина СМЖ от уровня ферритина сыворотки у пациентов с СБН была значительно менее выражена

[28]. Это ставит вопрос о сужении границ нормативных значений для ферритина и дальнейшем поиске новых маркеров железодефицитного состояния у пациентов с СБН.

Причиной дефицита железа в ЦНС является нарушение его транспорта через гематоэнцефалический барьер и мембраны нейронов, в частности нейромеланиновых клеток черной субстанции. Так, на мембране этих клеток были выявлены снижение плотности рецепторов трансферрина и сопутствующее снижение активности железорегуляторного белка 1 (iron-regulatory protein-1, IRP1). В клетках эндотелия мелких сосудов моторной коры также наблюдались сниженная активность IRP1 и соответствующее уменьшение экспрессии трансферрина, рецептора трансферрина, Н-ферритина. При этом экспрессия ферропортина, отвечающего за выход железа из клетки, оставалась на базальном уровне. Другой профиль был выявлен в эпителиальных клетках сосудистых сплетений желудочков: повышение экспрессии трансферрина, рецептора трансферрина и ферропортина в сочетании со снижением экспрессии Н-ферритина. Это указывает на высокоинтенсивный оборот железа в клетках. При этом основными потребителями железа, по-видимому, становятся митохондрии: в них было выявлено повышенное содержание ферритина [27]. Для выяснения роли данных находок в патогенезе СБН требуются дальнейшие исследования.

Основными последствиями дефицита железа в ЦНС являются гипоксия и демиелинизация. Железо принимает непосредственное участие в транспорте кислорода, таким образом, при его дефиците развивается гипоксия. При этом повышается уровень индуцируемого гипоксией фактора 1 α (HIF-1 α) в черной субстанции мозга у больных СБН, а в сосудах мозга увеличивается и образование HIF-2 α . Эти факторы обеспечивают адаптацию метаболизма к гипоксическим состояниям, и следствием таких изменений метаболизма является увеличение дофаминергической активности у больных с СБН [29]. Гипоксический путь активации дофаминергической системы объясняет высокую частоту СБН у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) [30].

С помощью патоморфологических методов, а также методов визуализации выявлена гиперактивность дофаминергической системы в базальных ганглиях: повышенное содержание дофамина и его фосфорилированной формы обнаруживалось в черной субстанции и скорлупе. По-видимому, это обусловлено увеличением экспрессии тирозингидроксилазы в базальных ганглиях вследствие гипоксии [31]. В ответ на повышение продукции внеклеточного дофамина происходит снижение экспрессии рецепторов D1 и D2, снижается их плотность на мембранах клеток в хвостатом ядре и скорлупе [31]. В сочетании с циркадианными особенностями метаболизма дофамина (повышение в дневное

время и снижение в ночное) в ночное время суток возникает относительный дефицит дофамина, что приводит к возникновению симптомов СБН [31, 32].

Процесс формирования миелиновой оболочки также зависит от железа. У пациентов с СБН было описано снижение плотности белого вещества в области мозолистого тела, передней поясной коре и прецентральной извилине [29].

Таким образом, центральный дефицит железа является одним из возможных аспектов патогенеза СБН. Влияние дефицита железа в ЦНС на процессы демиелинизации и гиперактивации дофаминергической системы с последующим развитием функционального дефицита дофамина требует дальнейшего изучения для более полного понимания клинической картины СБН.

Синдром беспокойных ног и анемия хронического воспаления

Анемия хронического воспаления, или анемия хронических заболеваний (АХЗ), является 2-м наиболее часто встречающимся видом анемии после ЖДА. АХЗ развивается вторично по отношению к заболеванию, которое вызывает у пациента активный иммунный или воспалительный ответ, при этом изменяется метаболизм железа в организме: его всасывание в тонком кишечнике уменьшается, как и доступность для эритропоэза из депо в клетках ретикулоэндотелиальной системы, где оно содержится в виде ферритина. Этот процесс запускается интерлейкином 1, интерлейкином 6 и фактором некроза опухоли альфа — основными медиаторами воспаления. Помимо изменения метаболизма железа данные провоспалительные факторы способствуют развитию анемии, вызывая нарушение пролиферации и дифференцировки клеток эритропоэза, а также — через уменьшение синтеза — и биологической активности эритропоэтина [33].

Ряд заболеваний сопровождается хроническим воспалением. В этот список могут быть включены как все нозологии с аутоиммунным патогенезом, так и инфекционные заболевания. Чтобы осветить вопрос наличия связи между АХЗ и СБН, нами был проведен поиск литературы в базе PubMed по следующим патологиям, характеризующимся выраженным воспалительным компонентом и длительным течением: ревматоидный артрит (РА), системная красная волчанка (СКВ), ХОБЛ.

Ревматоидный артрит. По данным исследований, распространенность СБН у пациентов с РА составляет 20,0–40,4 % [34–39], что значительно выше, чем в общей популяции. В работе А.М. Salih и соавт. СБН чаще выявлялся у пациентов с более тяжелым течением РА и более высокой активностью заболевания на момент исследования [35].

По результатам исследования, проведенного в 2021 г., у 44,4 % пациентов с РА была выявлена ЖДА, у 5,5 % — АХЗ. У 52,3 % пациентов с ЖДА и у 25 % с АХЗ был

диагностирован СБН. Общая железосвязывающая способность сыворотки крови положительно коррелировала с тяжестью симптомов СБН [39].

Системная красная волчанка. Как и в случае с РА, распространенность СБН у пациентов с СКВ значительно выше, чем в общей популяции — 30,6–37,5 % [40–42]. По сравнению с контрольной группой, пациенты набирали значительно больше баллов по шкале тяжести IRLS [41, 42]. Более того, даже в группе пациентов наблюдалась определенная неоднородность: при наличии анемии (ЖДА, АХЗ) СБН встречался чаще, и тяжесть его была выше, чем у пациентов с СКВ без анемии. Следует отметить, что сравнение СКВ пациентов без анемии с контрольной группой также показало более высокую распространенность СБН: 14,5 и 4,8 % соответственно [41].

Хроническая обструктивная болезнь легких. У пациентов с ХОБЛ в 29,1–54,5 % случаев диагностируется СБН [43–48], причем максимальное число случаев выявляется в стадии обострения [46]. Большое лонгитудное исследование, проведенное в Тайване в 2021 г., показало, что СБН при ХОБЛ встречается в 2,17 раза чаще, чем в общей популяции [48]. СБН у пациентов с ХОБЛ протекает тяжелее [45]. При этом у пациентов с более значительной обструкцией дыхательных путей по данным исследования функции внешнего дыхания, а также с более выраженной гипоксемией и гиперкапнией СБН встречался чаще, а тяжесть его была существенно выше [44]. Выраженность одышки по шкале mMRC была выше у пациентов с СБН и коррелировала с тяжестью симптомов [47]. Можно предположить связь между наличием симптомов СБН и стадией ХОБЛ: в исследовании G. Aras и соавт. у большинства пациентов с ХОБЛ в стадии обострения симптомы СБН появились в течение 1 мес после начала текущего ухудшения состояния [46]. Более длительный анамнез ХОБЛ, по-видимому, является фактором риска развития СБН [46] и более тяжелого течения болезни [44, 45]. Прогрессиентность наблюдалась и в течении СБН [44].

Только в 1 исследовании тяжесть симптомов СБН и выраженность одышки коррелировали с уровнем ферритина [47].

Следует отметить, что продолжительность и качество сна имеют фундаментальное значение для работы иммунной системы и, соответственно, в развитии и динамике течения АХЗ как одного из множества факторов появления СБН. Не исключено, что механизм развития СБН будет разным в зависимости от особенностей патогенеза основного заболевания. Например, при ХОБЛ существенную роль играет гипоксия, запускающая гиперактивацию дофаминовой системы, как и в случае с анемией [29], а при СКВ — наличие аутоантител к дофаминергическим нейронам [42].

По результатам анализа данных литературы можно сделать вывод, что СБН встречается у пациентов с болезнями, характеризующимися хроническим воспалением,

значительно чаще, чем в общей популяции. Несмотря на малую представленность результатов исследований АХЗ, нельзя исключить наличие связи между СБН и хроническим воспалением, а также между СБН и АХЗ, сопровождающей хроническое воспаление.

Частота встречаемости синдрома беспокойных ног у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, в том числе сопровождающимися анемией

Воспалительные заболевания кишечника (ВЗК) включают язвенный колит и болезнь Крона, в основе патогенеза которых лежит аутоиммунный процесс неясной этиологии. Данные патологии имеют хроническое рецидивирующее течение, характеризующееся кишечными и внекишечными проявлениями [49, 50].

Воспалительные заболевания кишечника и СБН. По результатам поиска литературы в базе данных PubMed нами было найдено 8 статей, посвященных СБН у пациентов с ВЗК: при болезни Крона — 2 [51, 52], при язвенном колите — 1 [53], при ВЗК — 5 [54–58].

Согласно данным литературы, распространенность СБН у пациентов с ВЗК составляет от 7,34 до 51,2 % [55–58]. Такой значительный разброс значений обусловлен неоднородностью выборки и использованием разных методов диагностики болезни. Один из самых низких показателей — 8,8 % — был получен в исследовании, в котором, помимо расспроса по критериям IRLSSG, для подтверждения диагноза проводилась консультация невролога. При этом в 1/3 случаев диагноз, заподозренный по результатам опросника, не подтвердился после неврологического осмотра [56].

По результатам анализа литературы можно сделать следующие выводы: 1) в большей части исследований распространенность СБН у пациентов с ВЗК была значительно выше, чем в группе контроля (здоровые добровольцы) [57, 58]; 2) симптомы СБН по шкале IRLS были тяжелее у пациентов с ВЗК по сравнению со здоровыми добровольцами [58].

Встречаемость СБН при болезни Крона составляет 9,4–30,2 % [51, 52, 55, 56, 58].

Обращает на себя внимание исследование L.B. Weinstock и соавт., в котором оценивалось наличие симптомов СБН как на момент исследования, так и в анамнезе. На момент исследования симптомы СБН были выявлены у 30,2 % (82/272) пациентов. Еще большее число опрошенных сообщило о симптомах СБН в анамнезе — 42,7 % (93/218). Также в данном исследовании пациенты отметили связь между возникновением симптомов СБН и дебютом основного заболевания. Более 90 % опрошенных (67/73) сообщили, что симптомы СБН возникли одновременно или после дебюта болезни Крона. При этом у 44,5 % (32/72) пациентов облегчение симптомов СБН совпадало с ремиссией ВЗК [51]. С учетом высокой распространенности СБН, выявленной у пациентов в исследовании, авторы пред-

ложили рассматривать СБН как одно из внекишечных проявлений болезни Крона [51].

При язвенном колите встречаемость СБН в целом сравнима с таковой при болезни Крона — 4,7–39,5 % [53, 55, 56, 58].

Анемия и ВЗК. Анемия — одно из самых частых системных осложнений и внекишечных проявлений ВЗК [59]. По данным литературы, до 67 % пациентов страдают анемией на момент постановки диагноза ВЗК [60]. У данной группы пациентов патогенез анемии может быть разным: в 36–76 % случаев развивается ЖДА, на 2-м месте по встречаемости находится АХЗ [60]. Однако в большинстве случаев анемия, ассоциированная с ВЗК, представляет собой сочетание ЖДА и АХЗ. Данное состояние было выделено в самостоятельный вид анемии — анемию смешанного генеза [59]. В каждом из случаев ведущим компонентом развития анемии является дефицит железа, как абсолютный, так и функциональный [60].

Воспалительные заболевания кишечника, сопровождающиеся анемией, и СБН. Учитывая высокую частоту встречаемости анемии при ВЗК, особый интерес представляет вопрос о распространенности СБН у данной группы пациентов. Вопрос о связи железодефицита с развитием СБН рассматривался в большинстве исследований, однако лишь в некоторых были получены статистически значимые результаты. В работе J. Becker и соавт. СБН был выявлен у 8,8 % пациентов с ВЗК, при этом у 25,8 % из них был диагностирован железодефицит. ЖДА была диагностирована в 28,6 % случаев у пациентов с болезнью Крона и СБН, в 20 % случаев — у пациентов с язвенным колитом и СБН [56]. L.B. Weinstock и соавт. отметили, что у пациентов с болезнью Крона чаще встречалась ЖДА в анамнезе, но не на момент исследования [51]. В исследовании O. Alharbi и соавт. ЖДА диагностирована у 43,8 % пациентов. Хотя средний уровень гемоглобина не отличался между группами пациентов с СБН и без СБН, более низкий уровень гемоглобина, согласно регрессионному анализу, являлся фактором риска развития СБН [58].

В рассмотренных нами статьях данные об АХЗ отсутствовали. Однако уровень С-реактивного белка, маркера текущего воспаления, был значительно выше у пациентов с болезнью Крона и СБН, чем у пациентов без СБН [55], что может косвенно указывать на АХЗ.

Другие факторы развития СБН при ВЗК. Дополнительным фактором риска развития СБН у пациентов с ВЗК может являться избыточный бактериальный рост, вероятно вследствие участия в поддержании хронического воспаления и мальабсорбции [51]. Избыточный бактериальный рост может играть роль в выявленной ассоциации между развитием СБН и локализацией патологического процесса в тонкой кишке у пациентов с болезнью Крона [51]. Также к предрасполагающим факторам у данной группы пациентов относят оперативные вмешательства по поводу болезни

Крона в анамнезе и более тяжелое течение заболевания [52]. Не менее половины пациентов с болезнью Крона переносят хотя бы 1 оперативное вмешательство в течение жизни [61]. Мальабсорбция и снижение разнообразия микробиома [62] являются примерами осложнений хирургического лечения, которые могут быть отнесены к предрасполагающим факторам СБН. У пациентов, перенесших операцию, тяжесть СБН выше [52].

F. Gemignani, а также K.A. Schindlbeck и соавт. предложили рассматривать среди факторов риска развития СБН полинейропатии — одно из неврологических осложнений ВЗК [54, 63]. Исследования выявили, что с данным осложнением сталкиваются до 39 % пациентов [64]. Патогенез полинейропатий при ВЗК изучен недостаточно, однако 3 основных предполагаемых механизма включают иммуноопосредованный путь, ятрогенный путь (например, вследствие терапии метронидазолом) и микронутриентную недостаточность (преимущественно дефицит витамина B₁₂) [64].

Таким образом, проблема СБН у пациентов с ВЗК требует дальнейшего изучения. Исследования показывают, что риск развития данного расстройства сна у пациентов с ВЗК значительно выше, а его течение тяжелее. Результаты анализа связи СБН с ЖДА и железодефицитом, протекающих как осложнения ВЗК, являются недостаточными и противоречивыми. В литературе не рассматривалась проблема АХЗ и ее связи с СБН, хотя АХЗ является часто встречающейся патологией у пациентов с ВЗК.

Применение и эффективность методов лечения синдрома беспокойных ног у пациентов с воспалительными заболеваниями кишечника, сопровождающимися анемией

Терапия СБН. В настоящее время алгоритм лечения СБН наиболее полно освещен в рекомендациях клиники Майо, составленных членами научно-медицинского совета фонда СБН.

Перед началом специфической терапии всем пациентам необходимо провести диагностику наличия железодефицитного состояния, включая общий анализ крови, оценку уровня сывороточного железа, общей железосвязывающей способности сыворотки крови и насыщения трансферрина железом. Пробный курс терапии препаратами железа назначается при концентрации ферритина <75 мг/л и насыщении трансферрина <45 %. Терапией 1-й линии является пероральная форма сульфата железа в комбинации с витамином С. При непереносимости проводится внутривенное введение карбоксимальтозы железа [12].

У больных с ВЗК в качестве 1-й линии терапии железодефицитных состояний рекомендованы препараты железа для парентерального применения. Помимо более высокой эффективности, они значительно

лучше переносятся, чем пероральные формы [59]. Исследования показали, что пероральный прием препаратов железа может приводить к повреждению слизистой оболочки кишечника и повышению активности заболевания за счет оксидативного стресса [65], изменению состава кишечной микробиоты у пациентов с ВЗК [66].

Также перед началом терапии необходимо расспросить пациента о приеме лекарственных препаратов, которые могут вызывать или усиливать симптомы СБН. К ним относятся антидепрессанты, нейролептики, антиэметики (кроме домперидона), антигистаминные препараты I поколения [12].

Независимо от характера течения болезни, определяемого частотой проявления симптомов СБН в неделю, лечение состоит из нефармакологических и фармакологических методов. К нефармакологическим методам относятся: 1) соблюдение режима сна и бодрствования; 2) ограничение употребления кофеина и алкогольных напитков; 3) умеренная физическая нагрузка; 4) занятия, требующие концентрации внимания (например, кроссворды), во время отдыха [12]. Облегчению симптомов могут способствовать массаж конечностей, холодные или горячие ванны в вечернее время. Также могут применяться йога и иглоукалывание [12].

При интермиттирующей форме, характеризующейся возникновением симптомов не чаще 2 раз в неделю, рекомендуются следующие препараты для применения в режиме «по требованию»: леводопа/бенсеразид, бензодиазепины, опиоидные анальгетики (трамадол) [12]. Для лечения хронической персистирующей формы, при которой симптомы СБН возникают чаще 2 раз в неделю и вызывают у пациента выраженный дискомфорт, применяются агонисты альфа-2-дельта-рецепторов (габапентин, прегабалин). При наличии противопоказаний к применению этой группы препаратов назначаются агонисты дофаминовых рецепторов (прамипексол), а при рефрактерности к фармакотерапии рекомендуется комбинированная или монотерапия опиоидными анальгетиками [12].

Терапия СБН у пациентов с ВЗК и анемией. Исследований по эффективности лечения СБН у данной группы пациентов не проводилось. В работе J. Becker и соавт. пациенты с ВЗК и СБН, у которых был выявлен железодефицит, проходили курс терапии препаратами железа для внутривенного введения в течение 4 нед, что привело к уменьшению выраженности симптомов у 7 из 8 больных, однако на 11-й неделе эффект лечения был выражен значительно меньше [56].

Сон у пациентов с ВЗК и СБН. Качество сна у пациентов с ВЗК рассматривалось в ряде исследований. Показано, что даже во время ремиссии сон у пациентов с ВЗК хуже, чем у здоровых добровольцев. Также нарушения сна у пациентов с ВЗК могут указывать на наличие субклинического воспаления и являться предиктором обострения [67]. СБН — одна из возможных

причин низкого качества сна: продемонстрирована обратная корреляция между клинической ремиссией, эндоскопической ремиссией и наличием симптомов СБН у пациентов с язвенным колитом (СБН у 2,5 % пациентов с клинической ремиссией, у 7,9 % пациентов без клинической ремиссии, у 2,9 % пациентов с эндоскопической ремиссией, у 7,9 % пациентов без эндоскопической ремиссии) [53].

В других исследованиях рассматривалось влияние СБН на сон пациентов с ВЗК: качество сна по Питтсбургской шкале (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) у них было значительно хуже по сравнению с пациентами, у которых СБН не был выявлен [54, 55]. Низкое качество сна в том числе было связано с большей длительностью времени засыпания и меньшей продолжительностью сна [54]. Данные нарушения ночного сна отражаются на самочувствии пациентов и их способности заниматься делами в течение дня: общая оценка качества жизни (опросник EQ-5D) при сочетании ВЗК с СБН была значительно ниже, преимущественно за счет разделов опросника «боль и дискомфорт» и «выполнение ежедневных дел» [54]. Пациенты с ВЗК и СБН сообщали о более выраженных трудностях в ежедневной деятельности (пункт 9 в шкале PSQI). По шкале тяжести

усталости (Fatigue Severity Scale, FSS) у них чаще возникали соответствующие симптомы, чем у пациентов без СБН [54]. Следует отметить, что наблюдалась прямая зависимость между тяжестью симптомов СБН и низким качеством сна, выраженностью усталости, дневной сонливости, а также симптомами тревоги и депрессии [54].

Нарушения сна, в том числе СБН, в сочетании с основным заболеванием значительно ухудшают состояние пациента. В отсутствие специальных указаний по лечению СБН у пациентов с ВЗК врачам рекомендуется следовать общим международным и отечественным руководствам по лечению СБН и стремиться к контролю над основным заболеванием. Необходимо расспрашивать пациентов о качестве сна и уделять внимание жалобам на сон, если пациенты их предъявляют. Важно помнить о том, что: 1) возникновение или усиление симптомов СБН может указывать на обострение ВЗК до возникновения клинических проявлений со стороны желудочно-кишечного тракта; 2) при возникновении жалоб, соответствующих СБН, у пациента с ВЗК следует в первую очередь провести диагностику анемии и железодефицитного состояния.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd edn. Darien: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Willis T. The London practice of physic. London: Bassett and Crooke, 1685.
3. Ващенко В.В., Лихачев С.А., Иванов А.В. Клиническая характеристика и лечение синдрома беспокойных ног. Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа 2017;7(4):596–603. Vashchilin V.V., Likhachev S.A., Ivanov A.V. Clinical manifestations and treatment of restless leg syndrome. Nevrologiya i neyrokhirurgiya. Vostochnaya Evropa = Neurology and neurosurgery. Eastern Europe 2017;7(4):596–603. (In Russ.)
4. Wittmaack T. Pathologie und therapie der sensibilitatneurosen. Leipzig: E. Schafer, 1861.
5. Coccagna G., Vetrugno R., Lombardi C. et al. Restless legs syndrome: An historical note. Sleep Med 2004;5(3):279–83. DOI: 10.1016/j.sleep.2004.01.002
6. Winkelmann J., Prager M., Lieb R. et al. “Anxietas Tibiarum”: Depression and anxiety disorders in patients with restless legs syndrome. J Neurol 2005;252(1):67–71. DOI: 10.1007/s00415-005-0604-7
7. Ekblom K. Restless legs: clinical study of hitherto overlooked disease in legs characterized by peculiar paresthesia (“Anxietas tibiae”), pain and weakness and occurring in two main forms, asthenia crurum paraesthetica and asthenia crurum dolorosa. Acta Med Scand 1945;158:1–123.
8. Allen R.P., Picchetti D.L., Garcia-Borreguero D. et al. Restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease diagnostic criteria: Updated International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG) consensus criteria – history, rationale, description, and significance. Sleep Med 2014;15(8):860–73. DOI: 10.1016/j.sleep.2014.03.025
9. Wang X.X., Zhu X.Y., Wang Z. et al. Restless abdomen: a spectrum or a phenotype variant of restless legs syndrome? BMC Neurol 2020;20(1):e298. DOI: 10.1186/s12883-020-01875-1
10. Suzuki K., Miyamoto M., Miyamoto T. et al. Restless “lower back” in a patient with Parkinson’s disease. Tremor Other Hyperkinet Mov (NY) 2013;3:tre-03-195-4313-2. DOI: 10.7916/D8348J3B
11. Antelmi E., Coccagna G., Ferini-Strambi L. et al. “Restless bladder” and the boundaries of the restless legs syndrome. Eur J Neurol 2013;20(11):e128. DOI: 10.1111/ENE.12242
12. Silber M.H., Buchfuhrer M.J., Earley C.J. et al. The Management of Restless Legs Syndrome: An Updated Algorithm. Mayo Clin Proc 2021;96(7):1921–37. DOI: 10.1016/j.mayocp.2020.12.026
13. Antelmi E., Rocchi L., Latorre A. et al. Restless legs syndrome: known knowns and known unknowns. Brain Sci 2022;12(1):e118. DOI: 10.3390/brainsci12010118
14. Koo B.B. Restless leg syndrome across the globe: epidemiology of the restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease. Sleep Med Clin 2015;10(3):189–205. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.05.004
15. Allen R.P., Walters A.S., Montplaisir J. et al. Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study. Arch Intern Med 2005;165(11):1286–92. DOI: 10.1001/archinte.165.11.1286
16. Мазайшвили К.В., Киян К.А., Суханов А.В. и др. Распространенность и сочетаемость хронических венозных расстройств нижних конечностей, синдрома беспокойных ног, тревоги и депрессивных состояний среди работников предприятий Московского региона. Флебология 2019;13(1):12–8. DOI: 10.17116/FLEBO20191301112
17. Mazaishvili K.V., Kian K.A., Suhanov A.V. et al. Prevalence and compatibility of chronic venous disorders of lower extremities, restless legs syndrome, anxiety and depressive conditions among employees of enterprises in the Moscow region. Flebologiya = Phlebology 2019;13(1):12–20. (In Russ.). DOI: 10.17116/FLEBO20191301112
18. Milligan S.A., Chesson A.L. Restless legs syndrome in the older adult: diagnosis and management. Drugs Aging 2002;19(10):741–51. DOI: 10.2165/00002512-200219100-00003

18. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E. et al. Genetics of restless legs syndrome: An update. *Sleep Med Rev* 2018;39:108–21. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.08.002
19. Allen R.P., Earley C.J. Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset. *Sleep Med* 2000;1(1):11–9. DOI: 10.1016/S1389-9457(99)00012-X
20. Didriksen M., Nawaz M.S., Dowsett J. et al. Large genome-wide association study identifies three novel risk variants for restless legs syndrome. *Commun Biol* 2020;3(1):1–9. DOI: 10.1038/s42003-020-01430-1
21. Nordlander N.B. Therapy in restless legs. *Acta Med Scand* 1953;145(6):453–7.
22. Nordlander N.B. Restless legs. *Br J Phys Med* 1954;17(7):160–2.
23. Allen R.P., Auerbach S., Bahrain H. et al. The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia. *Am J Hematol* 2013;88(4):261–4. DOI: 10.1002/AJH.23397
24. Zhu X.Y., Wu T.T., Wang H.M. et al. Correlates of nonanemic iron deficiency in restless legs syndrome. *Front Neurol* 2020;(11):e298. DOI: 10.3389/fneur.2020.00298
25. Shaughnessy P., Lee J., O'Keefe S.T. Restless legs syndrome in patients with hereditary hemochromatosis. *Neurology* 2005;64(12):e2158. DOI: 10.1212/01.WNL.0000165954.42289.03
26. Dauvilliers Y., Winkelmann J. Restless legs syndrome: update on pathogenesis. *Curr Opin Pulm Med* 2013;19(6):594–600. DOI: 10.1097/MCP.0b013e328365ab07
27. Allen R.P. Restless leg syndrome/Willis-Ekbom disease pathophysiology. *Sleep Med Clin* 2015;10(3):207–14. DOI: 10.1016/j.jsmc.2015.05.022
28. Allen R.P., Earley C.J. The role of iron in restless legs syndrome. *Mov Disord* 2007;22(Suppl 18):440–8. DOI: 10.1002/mds.21607
29. Vlasie A., Trifu S., Lupuleac C. et al. Restless legs syndrome: an overview of pathophysiology, comorbidities and therapeutic approaches (Review). *Exp Ther Med* 2021;23(2):e185. DOI: 10.3892/etm.2021.11108
30. Benediktssdottir B., Janson C., Lindberg E. et al. Prevalence of restless legs syndrome among adults in Iceland and Sweden: Lung function, comorbidity, ferritin, biomarkers and quality of life. *Sleep Med* 2010;11(10):1043–8. DOI: 10.1016/j.sleep.2010.08.006
31. Casoni F., Galbiati A., Ferini-Strambi L. D3 receptor agonist efficacy in restless legs syndrome. In: *Advanced Pharmacology*. Vol. 84, 1st edn. Academic Press, 2019. Pp. 21–35. DOI: 10.1016/b978-0-12-811005-0.ch005
32. Khan F.H., Ahlberg C.D., Chow C.A. et al. Iron, dopamine, genetics, and hormones in the pathophysiology of restless legs syndrome. *J Neurol* 2017;264(8):1634–41. DOI: 10.1007/s00415-017-8431-1
33. Сахин В.Т., Маджанова Е.Р., Крюков Е.В. и др. Анемия хронических заболеваний: особенности патогенеза и возможности терапевтической коррекции (обзор литературы и результаты собственных исследований). *Онкогематология* 2018;13(1):45–53. DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
34. Sakhin V.T., Madzhanova E.R., Kryukov E.V. et al. Anemia or chronic disease: features of pathogenesis and possible therapeutic correction (literature review and results of own research). *Onkogematologiya = Oncohematology* 2018;13(1):45–53. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2018-13-1-45-53
35. Reynolds G., Blake D.R., Pall H.S. et al. Restless leg syndrome and rheumatoid arthritis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6521):659–60. DOI: 10.1136/BMJ.292.6521.659
36. Salih A.M., Gray R.E.S., Mills K.R. et al. A clinical, serological and neurophysiological study of restless legs syndrome in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):60–3. DOI: 10.1093/rheumatology/33.1.60
37. Taylor-Gjevne R.M., Gjevne J.A., Skomro R. et al. Restless legs syndrome in a rheumatoid arthritis patient cohort. *J Clin Rheumatol* 2009;15(1):12–5. DOI: 10.1097/RHU.0b013e318190f94c
38. Ishaq M., Sualeh Muhammad J., Hameed K. Risk of restless legs syndrome in low socioeconomic rheumatoid arthritis patients. *Mod Rheumatol* 2013;23(4):705–8. DOI: 10.1007/s10165-012-0714-x
39. Taylor-Gjevne R.M., Gjevne J.A., Nair B.V. Increased nocturnal periodic limb movements in rheumatoid arthritis patients meeting questionnaire diagnostic criteria for restless legs syndrome. *BMC Musculoskelet Disord* 2014;15(1):e378. DOI: 10.1186/1471-2474-15-378
40. Demir S., Kucuk A., Altas M. et al. Restless Leg Syndrome and Sleep Disorders in Patients with Rheumatoid Arthritis and Its Relation with Anemia Parameters. *Acta Medica (Hradec Kral)* 2021;64(3):137–44. DOI: 10.14712/18059694.2021.24
41. Hassan N., Pineau C.A., Clarke A.E. et al. Systemic lupus and risk of restless legs syndrome. *J Rheumatol* 2011;38(5):874–6. DOI: 10.3899/JRHEUM.101039
42. Kucuk A., Uslu A.U., Yilmaz R. et al. Relationship between prevalence and severity of restless legs syndrome and anemia in patients with systemic lupus erythematosus. *Int J Rheum Dis* 2017;20(4):469–73. DOI: 10.1111/1756-185X.12793
43. Falup-Pecurariu C., Enache A., Duca L. et al. Restless legs syndrome in systemic lupus erythematosus: A case-control study. *Exp Ther Med* 2021;22(2):e802. DOI: 10.3892/ETM.2021.10234
44. Banno K., Delaive K., Walld R. et al. Restless legs syndrome in 218 patients: Associated disorders. *Sleep Med* 2000;1(3):221–9. DOI: 10.1016/S1389-9457(00)00023-X
45. Kaplan Y., Inonu H., Yilmaz A. et al. Restless legs syndrome in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Neurol Sci* 2008;35(3):352–7. DOI: 10.1017/S0317167100008957
46. Lo Coco D., Mattaliano A., Coco A. et al. Increased frequency of restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Sleep Med* 2009;10(5):572–6. DOI: 10.1016/J.SLEEP.2008.04.014
47. Aras G., Kadakal F., Purisa S. et al. Are we aware of restless legs syndrome in COPD patients who are in an exacerbation period? Frequency and probable factors related to underlying mechanism. *COPD J Chronic Obstr Pulm Dis* 2011;8(6):437–43. DOI: 10.3109/15412555.2011.623737
48. Cavalcante A.G.M., de Bruin P.F.C., de Bruin V.M.S. et al. Restless legs syndrome, sleep impairment, and fatigue in chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep Med* 2012;13(7):842–7. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.03.017
49. Thi Truong B.E., Sung F.C., Lin C.L. et al. A follow-up study on restless legs syndrome in chronic obstructive pulmonary disease population. *Sleep Med* 2021;809–15. DOI: 10.1016/j.sleep.2021.01.016
50. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению язвенного колита. *Колопроктология* 2017;59(1):6–30. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment ulcerative colitis. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2017;59(1):9–30. (In Russ.).
51. Ивашкин В.Т., Шельгин Ю.А., Халиф И.Л. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и ассоциации колопроктологов России по диагностике и лечению болезни Крона. *Колопроктология* 2017;60(2):7–29. DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29
52. Ivashkin V.T., Shelygin Yu.A., Khalif I.L. et al. Clinical guide of Russian association of gastroenterology and Russian association of coloproctology on diagnostics and treatment of Crohn's disease. *Koloproktologiya = Coloproctology* 2017;60(2):7–29. (In Russ.). DOI: 10.33878/2073-7556-2017-0-2-7-29
53. Weinstock L.B., Bosworth B.P., Scherl E.J. et al. Crohn's disease is associated with restless legs syndrome. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):275–9. DOI: 10.1002/ibd.20992
54. Hoek P.D., Smits M.G., De Roos N.M. et al. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with Crohn's disease.

- Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27(8):951–5. DOI: 10.1097/MEG.0000000000000386
53. Kitakata S., Furukawa S., Miyake T. et al. Association between clinical outcomes and restless legs syndrome in Japanese patients with ulcerative colitis. *J Sleep Res* 2022:e13691. DOI: 10.1111/JSR.13691
 54. Schindlbeck K.A., Becker J., Berger F. et al. Impact of restless legs syndrome in patients with inflammatory bowel disease on sleep, fatigue, and quality of life. *Int J Colorectal Dis* 2017;32(1):125–30. DOI: 10.1007/s00384-016-2681-8
 55. Takahara I., Takeshima F., Ichikawa T. et al. Prevalence of Restless Legs Syndrome in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Dig Dis Sci* 2017;62(3):761–7. DOI: 10.1007/S10620-016-4420-Y
 56. Becker J., Berger F., Schindlbeck K.A. et al. Restless legs syndrome is a relevant comorbidity in patients with inflammatory bowel disease. *Int J Colorectal Dis* 2018;33(7):955–62. DOI: 10.1007/S00384-018-3032-8
 57. Mosli M.H., Bukhari L.M., Khoja A.A. et al. Inflammatory bowel disease and restless leg syndrome. *Neurosciences* 2020;25(4):301–7. DOI: 10.17712/nsj.2020.4.20200021
 58. Alharbi O., Bahammam A., Olaish A. et al. Prevalence, severity and associated factors of restless leg syndrome in inflammatory bowel disease patients. *Saudi J Gastroenterol* 2021;27(6):348–54. DOI: 10.4103/sjg.sjg_642_20
 59. Dignass A.U., Gasche C., Bettenworth D. et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases. *J Crohn's Colitis* 2015;9(3):211–22. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jju009
 60. Murawska N., Fabisiak A., Fichna J. Anemia of chronic disease and iron deficiency anemia in inflammatory bowel diseases: pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Inflamm Bowel Dis* 2016;22(5):1198–208. DOI: 10.1097/MIB.0000000000000648
 61. Adamina M., Bonovas S., Raine T. et al. ECCO Guidelines on Therapeutics in Crohn's Disease: Surgical Treatment. *J Crohn's Colitis* 2020;14(2):155–68. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjz187
 62. Fang X., Vázquez-Baeza Y., Elijah E. et al. Gastrointestinal surgery for inflammatory bowel disease persistently lowers microbiome and metabolome diversity. *Inflamm Bowel Dis* 2021;27(5):603–16. DOI: 10.1093/ibd/izaa262
 63. Gemignani F. A further cause of secondary restless legs syndrome: Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16(2):280–1. DOI: 10.1002/ibd.21093
 64. García-Cabo C., Morís G. Peripheral neuropathy: an underreported neurologic manifestation of inflammatory bowel disease. *Eur J Intern Med* 2015;26(7):468–75. DOI: 10.1016/J.EJIM.2015.07.013
 65. De Silva A.D., Tsironi E., Feakins R.M. et al. Efficacy and tolerability of oral iron therapy in inflammatory bowel disease: a prospective, comparative trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22(11–12):1097–105. DOI: 10.1111/J.1365-2036.2005.02700.X
 66. Lee T., Clavel T., Smirnov K. et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD. *Gut* 2017;66(5):863–71. DOI: 10.1136/GUTJNL-2015-309940
 67. Qazi T., Farraye F.A. Sleep and inflammatory bowel disease: an important bi-directional relationship. *Inflamm Bowel Dis* 2019;25(5):843–52. DOI: 10.1093/IBD/IZY334

Вклад авторов

С.А. Захарова: работа с литературой, написание и редактирование статьи;
 А.Л. Калинин: редактирование статьи.

Authors' contributions

S.A. Zakharova: work with literature, writing and editing the article;
 A.L. Kalinkin: editing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.А. Захарова / S.A. Zakharova: <https://orcid.org/0000-0003-4703-0744>
 А.Л. Калинин / A.L. Kalinkin: <https://orcid.org/0000-0002-5324-4733>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена в рамках госзадания МНОЦ МГУ им. М.В. Ломоносова.

Funding. The data analysis was performed within the State Task of Medical Scientific and Educational Center of Lomonosov Moscow State University.

Статья поступила: 04.10.2022. Принята к публикации: 30.10.2022.

Article submitted: 04.10.2022. Accepted for publication: 30.10.2022.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-29-36



Нейропатия малоберцового нерва: общие подходы к диагностике и терапии

И.Е. Лунева, Д.А. Гришина, Н.А. Супонева

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Ирина Евгеньевна Лунева luneva@neurology.ru

Нейропатия малоберцового нерва является самой распространенной из перечня компрессионных нейропатий нервов нижних конечностей. Компрессия малоберцового нерва чаще всего происходит на уровне головки малоберцовой кости, но также может возникать в области голени, лодыжки или на стопе. Нейрофизиологические и нейровизуализационные методы информативны в диагностике компрессии малоберцового нерва и определении типа повреждения. Терапией 1-й линии являются изменение образа жизни, профилактика компримирующих поз, ортезирование голеностопного сустава, коррекция нестабильности коленного сустава при ее наличии, кинезиотерапия. Важную роль в отношении коррекции двигательных и чувствительных симптомов играет использование препаратов, ингибирующих холинэстеразу, эффективность которых при заболеваниях периферической нервной системы была продемонстрирована в ряде отечественных исследований. Прогноз нейропатии малоберцового нерва благоприятный, и у большинства пациентов наблюдается полное или практически полное восстановление функции нерва. При неэффективности консервативного лечения рекомендованы хирургические методики.

Ключевые слова: нейропатия малоберцового нерва, фибулярный синдром, туннельные нейропатии, мононейропатия**Для цитирования:** Лунева И.Е., Гришина Д.А., Супонева Н.А. Нейропатия малоберцового нерва: общие подходы к диагностике и терапии. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):29–36. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-29-36

Peroneal nerve palsy (injury) in fibular tunnel syndrome

I.E. Luneva, D.A. Grishina, N.A. Suponeva

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Irina Evgenievna Luneva luneva@neurology.ru

While compression neuropathies of the nerves of the lower limbs are not a common pathology, peroneal nerve neuropathy is the most common of them. Peroneal nerve compression most commonly occurs at or around the head of the fibula, but can also occur in the lower leg, ankle, or foot. Neurophysiological and neuroimaging methods are effective in diagnosing peroneal nerve compression and determining the type of damage. The first line of therapy is lifestyle modification, avoidance of compressive postures, ankle joint orthotics, treatment of knee joint instability when detected, kinesiotherapy. An important role in the correction of symptoms is played using anticholinesterase drugs, the effectiveness of which in diseases of peripheral nervous system has been shown in a number of domestic studies. If conservative treatment fails, surgical treatment is recommended. The diagnosis of peroneal neuropathy is associated with a good prognosis and most patients experience complete recovery of nerve function.

Keywords: peroneal nerve palsy, fibularis tunnel syndrome, tunnel neuropathies, mononeuropathy**For citation:** Luneva I.E., Grishina D.A., Suponeva N.A. Peroneal nerve palsy (injury) in fibular tunnel syndrome. Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases 2022;12(4):29–36. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-29-36

Введение

По данным мировой литературы, тысячи людей во всем мире страдают от повреждений периферичес-

ких нервов и вынуждены справляться с возникающими функциональными нарушениями. Нейропатия малоберцового нерва является самой распространенной

нейропатией нижних конечностей и 3-й по распространенности из перечня нейропатий конечностей после нейропатии срединного и локтевого нервов [1].

Одними из первых компрессионную нейропатию малоберцового нерва описали J. Kernohan и соавт. в 1985 г., представив клинические наблюдения 3 пациентов [2]. К факторам риска относят травмы голени и колена, ортопедические операции на малоберцовой и большеберцовой костях и поведенческие причины, такие как длительное поддержание позы со скрещенными ногами, сидение на корточках, быстрое снижение массы тела [3]. Травматическое повреждение малоберцового нерва при остеотомиях большеберцовой кости в сочетании с остеотомией малоберцовой кости описано в 2–27 % случаев, при травмах голени частота таких повреждений может достигать 16–40 %, при эндопротезировании коленного сустава — около 0,4 % [4, 5]. К факторам риска развития послеоперационной нейропатии относят использование эпидуральной анестезии, наличие сгибательных контрактур, более высокий индекс массы тела и сахарный диабет в анамнезе [6–8]. Такие коморбидные болезни, как гипотиреоз, хроническая алкогольная интоксикация, тоже предрасполагают к развитию туннельных синдромов, в частности фибулярного туннельного синдрома. Ношение тесной обуви, нестабильность голеностопного сустава — частые причины повреждения малоберцового нерва на уровне тарзального канала.

Анатомия

Общий малоберцовый нерв (ОМН) является непосредственным продолжением седалищного нерва, который формируют корешки L4–S3. Седалищный нерв проходит по задней поверхности бедра, где делится на общий малоберцовый и большеберцовый нервы.

Общий малоберцовый нерв из подколенной ямки выходит на переднелатеральную поверхность голени и проходит в фибулярном канале головки малоберцовой кости. Этот канал является самым распространенным местом компрессии нерва. После разделения ОМН на поверхностный (ПМН) и глубокий (ГМН) малоберцовый нерв ПМН проходит в латеральной области голени между длинной малоберцовой мышцей, короткой малоберцовой мышцей и длинным разгибателем пальцев стопы. Достигнув нижней трети голени, нерв проходит через фасцию, где может подвергаться компрессии [9]. Моторные волокна ПМН иннервируют длинную и короткую малоберцовую мышцы, а сенсорные волокна — кожу передненижней части голени, тыльной поверхности стопы и пальцев. В 23–27 % случаев нерв проходит по передней поверхности голени, а не латерально, и иннервирует также длинный разгибатель большого пальца стопы [10, 11]. Местом компрессии ГМН чаще всего является передний тарзальный канал, располагающийся между удерживателем разгибателей пальцев, ладьевидной и таранной костями [12].

Клиническая картина нейропатии общего малоберцового нерва и его ветвей

Клинические симптомы компрессии общего малоберцового, глубокого и поверхностного малоберцового нервов различаются. Нейропатия ОМН проявляется слабостью перонеальной группы мышц и нарушением чувствительности на переднелатеральной поверхности голени и тыльной поверхности стопы.

На ранних сроках клиническая симптоматика нейропатии ПМН может возникать только при физической нагрузке. При нейропатии ПМН сила разгибателей большого пальца и стопы не изменена, однако может иметь место слабость в стопе при ее пронации. Чаще всего наблюдается снижение или изменение чувствительности на тыльной поверхности стопы и латеральной поверхности голени, первом межпальцевом пространстве, а также боль по переднелатеральной поверхности голени и тыльной поверхности стопы [13]. Клиническая картина нейропатии ГМН в основном представлена слабостью разгибателей стопы, длинного разгибателя пальцев и большого пальца, и короткого разгибателя пальцев. Также может наблюдаться боль в передней части голеностопного сустава, которая усиливается при физической активности и ношении тесной обуви.

Основной жалобой пациентов с нейропатией малоберцового нерва является слабость в стопе, ее свисание при ходьбе, в результате чего походка становится неуверенной, возрастает риск спотыкания и падений. Слабость разгибателей стопы и пальцев правой ноги может мешать пациенту управлять автомобилем (затруднен перенос стопы с одной педали на другую, а также управление сцеплением при наличии механической коробки передач). Если человек в полной мере не оценивает проблему, это обстоятельство создает условия для аварийных ситуаций на дороге. Функциональные нарушения, связанные со слабостью разгибания стопы и пальцев, могут касаться невозможности ускорять шаг и/или бегать, заниматься спортом.

Стойкое онемение в зоне иннервации малоберцового нерва создает неприятные ощущения, но в большей степени пациенты акцентируют внимание на болезненных парестезиях и болевом синдроме.

Диагностика

Диагностика патологических изменений малоберцового нерва основана на подробном сборе анамнеза и неврологическом осмотре пациента, а также нейровизуализационных и нейрофизиологических методах обследования. Клинические проявления нейропатии малоберцового нерва могут появиться не сразу, а спустя некоторое время после травмы (спустя месяцы или даже годы), что также требует подробного расспроса пациента на наличие травм в анамнезе [14]. Особое внимание уделяется профессии пациента. Так, танцоры, спортсмены, артисты балета имеют более высокий

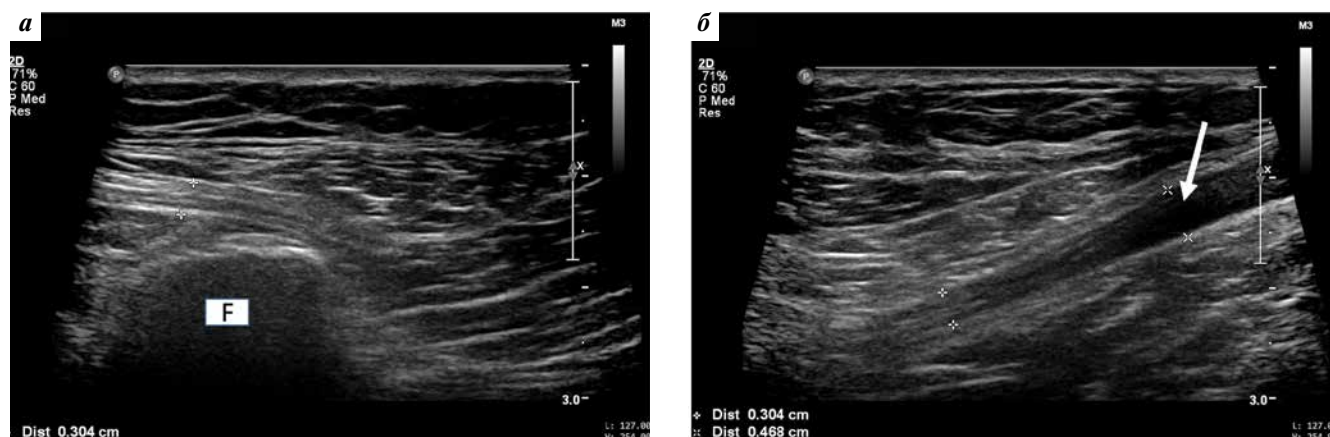


Рис. 1. Ультразвуковое исследование малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости: а — норма. F — головка малоберцовой кости; б — снижение эхогенности малоберцового нерва при компрессии (указано стрелкой)

Fig. 1. Ultrasound of the peroneal nerve at the level of the head of the fibula: a — normal. F — head of the fibula; б — decreased echogenicity of the peroneal nerve during compression (pointing arrow)

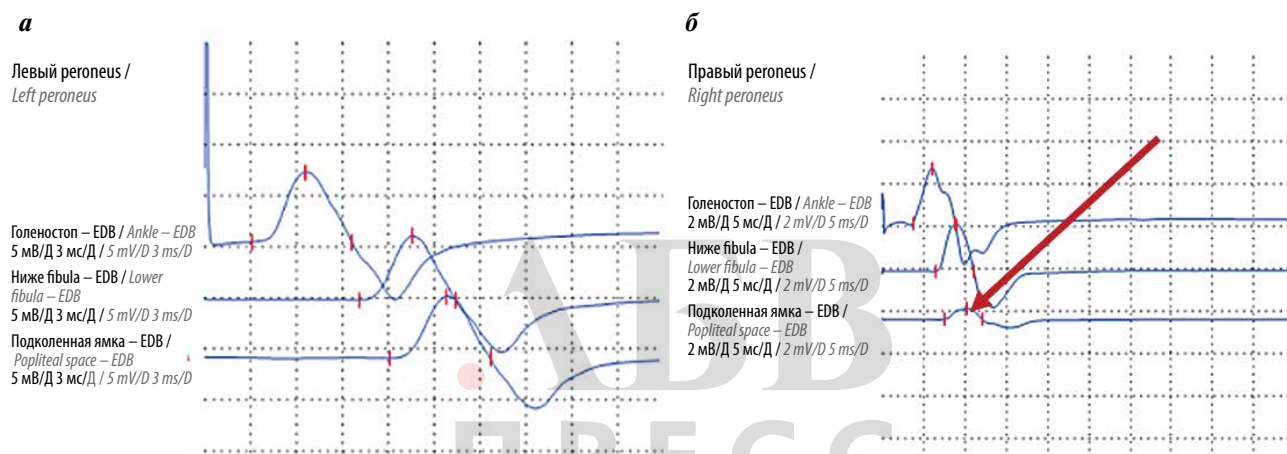


Рис. 2. Электронеумиография малоберцового нерва в норме (а) и при компрессии в фибулярном канале (б). Стрелкой указан блок проведения

Fig. 2. Electroneuromyography of the peroneal nerve in normal condition (a) and with compression at the level of the fibular canal (б). Pointing arrow — conduction block

ИЗДАТЕЛЬСКИЙ ДОМ

риск развития нейропатии малоберцового нерва вследствие частых травм и растяжения мышц и связок [2].

Неврологический осмотр включает мануальное тестирование мышечной силы (тестовой является ходьба на пятках), оценку болевой чувствительности, тактильной, температурной и вибрационной чувствительности, рефлексов, пальпацию ствола нерва с выявлением наличия или отсутствия симптома Тинеля.

Ультразвуковое исследование (рис. 1) и магнитно-резонансная нейрография назначаются для более точного выявления зоны компрессии нерва, оценки состояния окружающих тканей (наличие остеофитов, гигром и др.), а также при нейрохирургической подготовке пациента [10]. В некоторых случаях выполняется диагностическая блокада нерва с местными анестетиками для более полного понимания сенсорной иннервации и определения наличия дополнительных сенсорных ветвей ПМН, которую рекомендовано проводить под ультразвуковым контролем [14]. В ходе до-

обследования требуется исключение полиневритического уровня поражения нервов, что выявляется с помощью неврологического осмотра и электронейромиографического исследования (рис. 2).

Дифференциальная диагностика

В случае остро возникшей симптоматики дифференциальная диагностика проводится с радикулопатией L5-корешка, плексопатией поясничного сплетения, поражением седалищного нерва. Также исключаются поражение ГМН и ортопедическая проблема (например, разрыв сухожилий) при слабости разгибателей стопы и отсутствии чувствительных нарушений.

При постепенном развитии симптомов требуется проведение дифференциального диагноза между радикулопатией L5-корешка, плексопатией поясничного сплетения, поражением седалищного нерва, поражением малоберцового нерва при полинейропатии или множественной мононейропатии. В случае отсутствия

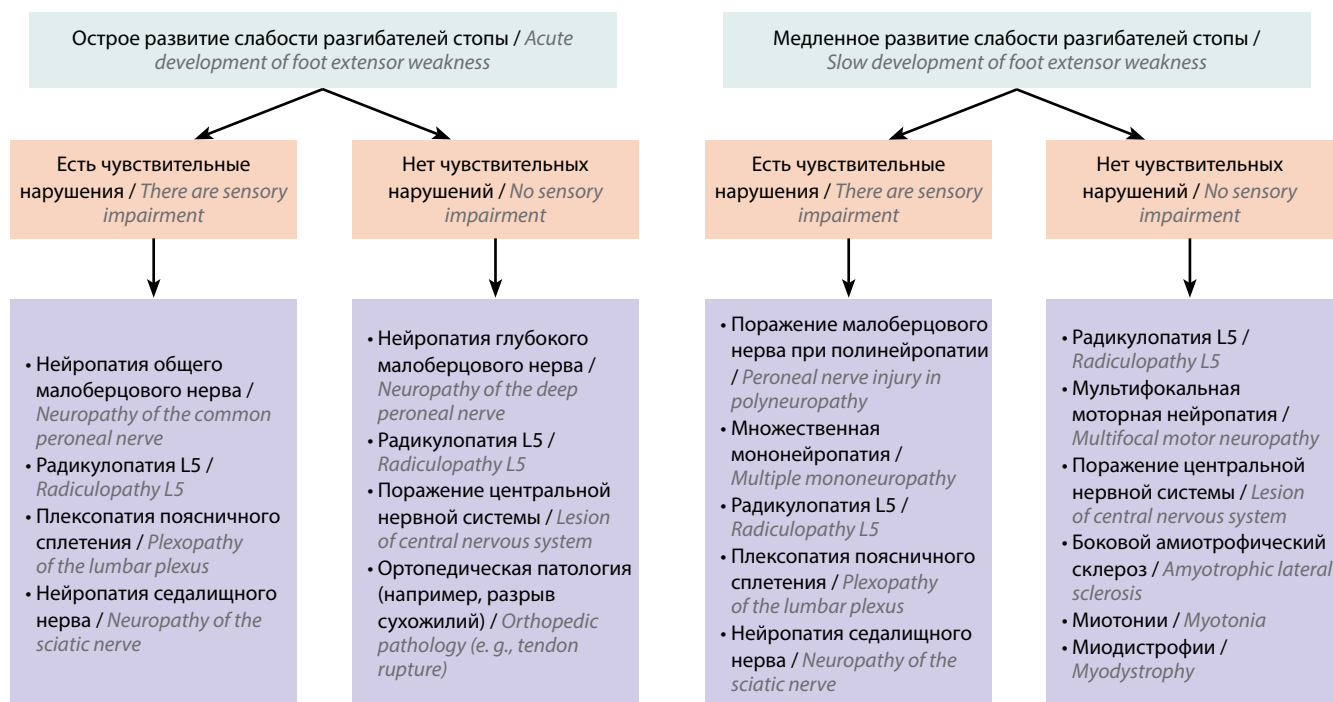


Рис. 3. Алгоритм дифференциальной диагностики при остром и постепенном развитии односторонней слабости разгибателей стопы

Fig. 3. Algorithm for differential diagnosis in acute and slow development of unilateral weakness of the foot extensor

чувствительных нарушений в дифференциальный перечень входят болезни центральной нервной системы, боковой амиотрофический склероз, мультифокальная моторная нейропатия, миотония, миодистрофии (рис. 3).

Лечение

Лечение повреждений малоберцового нерва зависит от этиологии и тяжести симптомов. При отсутствии терапии и сохранении повреждения нерва клинические проявления могут нарастать и привести к плегии разгибателей стопы.

Консервативное лечение. Полное или частичное восстановление функции нерва часто наступает спонтанно в течение времени, однако в 30–35 % случаев сохраняется слабость разгибателей стопы. Начинать лечение рекомендовано с консервативной терапии, включающей наблюдение за течением заболевания, модификацию образа жизни, ограничение поз, провоцирующих компрессию, изменение видов деятельности, которые могут приводить к травматизации нерва [6, 15]. Для уменьшения риска падений ввиду слабости перонеальной группы мышц рекомендуется носить удобную легкую нескользящую обувь, желательно высокую (фиксирующую голеностопный сустав), и временно воздержаться от вождения автомобиля. При более выраженных парезах предпочтительно использовать ортезы, предотвращающие чрезмерное свисание стопы при ходьбе [9].

Главное место в реабилитации пациентов с клинической картиной выраженного пареза или плегии разгибателей стопы занимает ортезирование голеностопного сустава для предотвращения длительного

растяжения паретичных мышц, формирования сгибательной контрактуры и эквиноварусной деформации стопы. Ортопедические мероприятия включают использование стелек-пронаторов для обуви при изолированном повреждении ПМН или голеностопного ортеза при повреждении ОМН или ГМН, сопровождающемся слабостью тыльного сгибания стопы [16].

При сохранном тыльном сгибании стопы рекомендуется кинезиотерапия для укрепления паретичных мышц. В случае плегии разгибателей стопы следует использовать миостимуляцию паретичных мышц, упражнения на растяжку для сохранения полного объема движений в голеностопном суставе. Завершение реабилитационного лечения возможно при максимальном восстановлении двигательных функций стопы. Также на всех этапах восстановительного процесса показано санаторно-курортное лечение [16].

Одним из альтернативных методов консервативного лечения является гидродиссекция или блокада, которая подразумевает под собой введение раствора вокруг нерва под ультразвуковым контролем для снижения давления на нерв окружающих тканей. Раствор может включать местные анестетики, стероиды, физиологический раствор и плазму [17]. В литературе описаны клинические случаи уменьшения болевого синдрома и онемения, а также нарастания силы мышцы после введения раствора местных анестетиков с глюкокортикостероидами [18]. Несмотря на то, что опубликованные клинические случаи немногочисленны и убедительной

доказательной базы до сих пор нет, многие авторы рассматривают возможный положительный эффект от введения глюкокортикостероидов в качестве блокады, основываясь на положительном опыте данного вида терапии при туннельных нейропатиях верхней конечности [17, 18].

Особый интерес вызывает поддерживающая медикаментозная терапия. Так, многие российские исследования показали эффективность ипидакрина при лечении моно- и полинейропатий, радикулопатий и других неврологических нарушений. По механизму действия ипидакрин является ингибитором холинэстеразы. Препарат зарегистрирован в России под торговым названием Нейромидин и рекомендован к приему с 18 лет.

Основанием для назначения ипидакрина (Нейромидина) для лечения нейропатии являются результаты нескольких клинических исследований, опубликованных в отечественной литературе. В 2012 г. было проведено исследование влияния терапии Нейромидином на уменьшение симптомов при мононейропатиях, в которое было включено 35 пациентов [20]. У всех пациентов отмечалось статистически значимое снижение боли, которая оценивалась с помощью визуальной аналоговой шкалы, — с 23,2 до 12 баллов. Также на фоне терапии зарегистрированы увеличение объема активных и пассивных движений в конечности на стороне поражения, уменьшение выраженности чувствительных нарушений. Положительная клиническая динамика подтверждалась улучшением по данным

электронейромиографического исследования проводящей функции нерва в динамике: достоверно увеличилась амплитуда М-волны и скорость распространения возбуждения по нерву [20].

В 2019 г. в другом исследовании, включавшем 6330 пациентов, было показано влияние терапии ипидакрином на улучшение состояния при моно- и полинейропатиях, а также при радикулопатиях [21]. Пациенты были разделены на 4 группы в зависимости от неврологического синдрома: полинейропатии, радикулопатии, невралгии/неврит и мононейропатии. В последнюю группу (мононейропатий) были включены пациенты с фибулярным туннельным синдромом. Проводилась комбинированная терапия: инъекционная в течение 10 дней с последующим приемом таблетированной формы препарата в течение 20–30 дней в дозе 20–60 мг/сут (1–3 табл). Уменьшение выраженности сенсорных нарушений было выявлено во всех группах, однако наиболее выраженная динамика (уменьшение чувствительных нарушений на 68 % от исходного уровня) отмечена в группе пациентов с радикулопатиями. Улучшение двигательной функции было также зарегистрировано во всех группах пациентов, при этом наиболее выраженная динамика преобладала в группе пациентов с мононейропатиями [21]. Отдельное внимание было уделено изучению влияния терапии ипидакрином на болевой синдром. На фоне терапии у всей когорты пациентов болевой синдром в среднем уменьшился на 69 %, однако наиболее выраженное улучшение отмечалось в группе пациентов с мононейропатиями

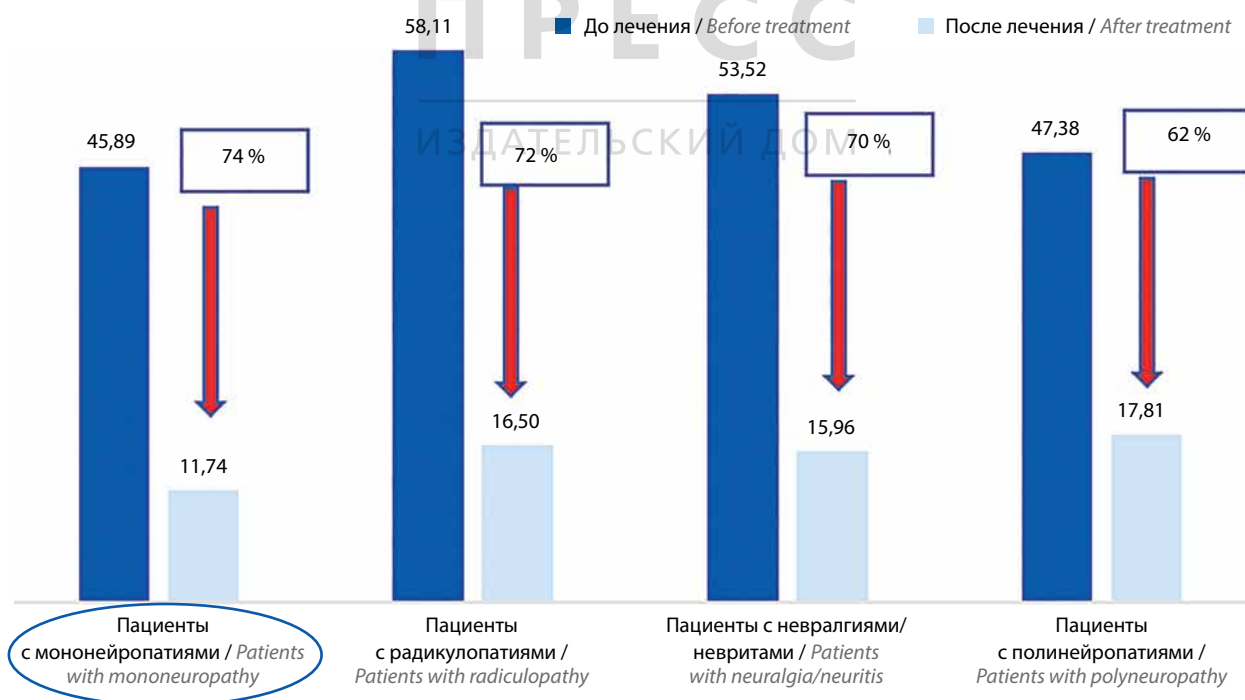


Рис. 4. Динамика болевого синдрома на фоне терапии ипидакрином [21]

Fig. 4. Dynamics of pain syndrome during therapy with ipidacrine [21]

(уменьшение выраженности боли на 74 %) и в группе пациентов с радикулопатиями (на 72 %). Таким образом, данное исследование продемонстрировало влияние терапии Нейромидином на уменьшение сенсорных нарушений и боли, а также улучшение двигательной функции у пациентов с мононейропатиями [21] (рис. 4). Таким образом, включение Нейромидина в схему лечения нейропатии малоберцового нерва может повысить эффективность терапии и уменьшить сроки восстановительного периода. В России препарат входит в стандарты лечения болезней периферической нервной системы, включая мононейропатии [22].

Малоинвазивное хирургическое лечение. При нейропатии поверхностного малоберцового нерва для уменьшения нейропатического болевого синдрома может применяться чрескожная стимуляция нерва. Электроды имплантируются в области нерва проксимальнее латеральной лодыжки. Использование ультразвукового контроля интраоперационно увеличивает точность установки электродов [23, 24].

Хирургическое лечение. При компрессии ОМН в случае неэффективности консервативной терапии или при выраженном неврологическом дефиците хирургическая декомпрессия является основным методом лечения [25]. Декомпрессию нерва проводят путем рассечения 2 слоев фасции, окружающей нерв, проксимально и дистально по отношению к головке малоберцовой кости, где чаще всего происходит сдавление [23, 26]. Во время хирургического вмешательства обычно не используются седативные препараты, поэтому изменение симптомов возможно контролировать интраоперационно при общении с пациентом [27].

При компрессии ГМН на уровне переднего мышечного ложа голени рассматривается хирургическое лечение открытым или артроскопическим доступом. Хирургический подход включает разрез на тыльной поверхности стопы и высвобождение нерва в области нижнего удерживателя разгибателей [28].

При неэффективности консервативного лечения в среднем в течение 6–12 мес или ранее при выраженном неврологическом дефиците, а также при неэффективности декомпрессии или травме малоберцового нерва рассматривается проведение пластики нерва. В 2018 г. был выполнен метаанализ публикаций и исследований, посвященных пластике малоберцового нерва при его компрессии [29]. Средний возраст

пациентов составил 36,1 года, среднее время до проведения операции — 6,3 мес, среднее время наблюдения за пациентами после операции — 19 мес. В качестве донора был выбран большеберцовый нерв или ветви поверхностного малоберцового нерва. Исследования, включенные в метаанализ, показали разные результаты. В среднем сила тыльных сгибателей стопы увеличилась на 0,8–3,3 балла при оценке по шкале MRCss [29].

Другим видом хирургического лечения является пересадка сухожилий. При нейропатии малоберцового нерва заднюю большеберцовую мышцу перемещают через межкостную мембрану и фиксируют к клиновидной кости стопы [30]. Однако техника пересадки может варьировать в зависимости от слабости мышц [30]. Всем пациентам после пересадки сухожилия рекомендовано носить иммобилизирующий ортез или гипсовую повязку в течение 2 нед с последующим ношением короткой гипсовой повязки в течение 6 нед [31].

Еще одним методом хирургического лечения слабости тыльных сгибателей стопы, в том числе вследствие поражения малоберцового нерва, является артродез голеностопного сустава. Суть вмешательства состоит в обеспечении стабильности голеностопного сустава, а перенос сухожилия задней большеберцовой мышцы (по методу Ламбринуди) обеспечивает активное тыльное сгибание паретичной стопы при ходьбе [32].

Заключение

Нейропатия малоберцового нерва является 3-й по частоте среди всех мононейропатий после нейропатии срединного и локтевого нервов и при этом самой частой нейропатией нижних конечностей. Компрессия малоберцового нерва чаще всего происходит на уровне головки малоберцовой кости, но также может возникать в области голени, лодыжки или на стопе. Терапией 1-й линии является не хирургическое лечение, а именно модификация образа жизни, избегание патологических компримирующих поз, ортезирование голеностопного сустава, лечение нестабильности коленного сустава при выявлении, кинезиотерапия, нейрометаболическая терапия с использованием антихолинэстеразных препаратов (Нейромидин). При неэффективности консервативного лечения рекомендовано хирургическое лечение, а также ортопедические вмешательства.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bowley M.P., Doughty C.T. Entrapment Neuropathies of the Lower Extremity. *Med Clin North Am* 2019;103(2):371–82. DOI: 10.1016/j.mcna.2018.10.013
2. Kernohan J., Levack B., Wilson J.N. Entrapment of the superficial peroneal nerve: three case reports. *J Bone Joint Surg Br* 1985;67:60, 61.
3. Cruz-Martinez A., Arpa J., Palau F. Peroneal neuropathy after weight loss. *J Peripher Nerv Syst* 2000;5(2):101–5. DOI: 10.1046/j.1529-8027.2000.000 07.x
4. Moatshe G., Dornan G.J., Løken S. et al. Demographics and injuries associated with knee dislocation: A prospective review of 303 patients. *Orthop J Sport Med* 2017;5(5). DOI: 10.1177/2325967117706521
5. Carender C.N., Bedard N.A., An Q. et al. Common peroneal nerve injury and recovery after total knee arthroplasty: a systematic review. *Arthroplast Today* 2020;6(4):662–7. DOI: 10.1016/j.ar td.2020.07.017
6. Idusuyi O.B., Morrey B.F. Peroneal nerve palsy after total knee arthroplasty: Assessment of predisposing and prognostic factors. *J Bone Jt Surg Ser A* 1996;78(2):177–84. DOI: 10.2106/00004623-19960200 0-00003
7. Beller J., Trockel U., Lukoschek M. Peroneusläsionen nach KTEP-implantation unter verwendung einer postoperativ fortgeführten periduralen analgesie. *Orthopade* 2008;37(5):475–80. DOI: 10.1007/s00132-008-1257-x
8. Park J.H., Restrepo C., Norton R. et al. Common peroneal nerve palsy following total knee arthroplasty: Prognostic factors and course of recovery. *J Arthroplasty* 2013;28(9):1538–42. DOI: 10.1016/j.arth.2013.02.025
9. Meadows J.R., Finnoff J.T. Lower extremity nerve entrapments in athletes. *Curr Sports Med Rep* 2014;13(5):299–306. DOI: 10.1249/JSR.000000000000083
10. Canella C., Demondion X., Guillin R. et al. Anatomic study of the superficial peroneal nerve using sonography. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193:174–9.
11. Agthong S., Huanmanop T., Sasivongsbhakdi T. et al. Anatomy of the superficial peroneal nerve related to the harvesting for nerve graft. *Surg Radiol Anat* 2008;30:145–8.
12. Logullo F., Ganino C., Lupidi F. et al. Anterior tarsal tunnel syndrome: A misunderstood and a misleading entrapment neuropathy. *Neurol Sci* 2014;35(5):773–5. DOI: 10.1007/s10072-013-1601-8
13. Poage C., Roth C., Scott B. Peroneal nerve palsy. *J Am Acad Orthop Surg* 2016;24(1):1–10. DOI: 10.5435/J AAOS-D-14-00420
14. Bregman P.J., Schuenke M.J. Commentary on the diagnosis and treatment of superficial peroneal (fibular) nerve injury and entrapment. *Persp Anat Med Surg* 2016;1–7. DOI: 10.1053/j.jfas.2015.11.005
15. Garg B. Peroneal nerve palsy: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2016;24(5):e49. DOI: 10.5435/JAAOS-D-16-00045
16. Mediouni Z., de Roquemaurel A., Dumontier C. et al. Is carpal tunnel syndrome related to computer exposure at work? A review and meta-analysis. *Clin Chem* 2014;56(2):204–8.
17. Song B., Marathe A., Chi B. et al. Hydrodissection as a therapeutic and diagnostic modality in treating peroneal nerve compression. *Baylor Univ Med Cent Proc* 2020;33(3):465, 466. DOI: 10.1080/08998280.2020.1758006
18. Tabor M., Emerson B., Drucker R. et al. High-stepping cross-country athlete. *Curr Sports Med Rep* 2017;16(5):314–6. DOI: 10.1249/JSR.0000000000000396
19. Sanchez M., Yoshioka T., Ortega M. et al. Ultrasound-guided platelet-rich plasma injections for the treatment of common peroneal nerve palsy associated with multiple ligament injuries of the knee. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2013. DOI: 10.1007/s00167-013-2479-y
20. Авакян Г.Н., Авакян Г.Г. Клинико-электронейромиографическое исследование эффективности ипидакрина у пациентов с мононевропатиями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2015;115(9):17–22. Avakian G.N., Avakian G.G. A clinical-electroneuromyographic study of the efficacy of ipidacrine in patients with mononeuropathy. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova = S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2015;115(9):17–22. (In Russ.)
21. Левин О.С., Матвиевская О.В. Оценка эпидемиологических данных о влиянии терапии препаратом Ипигрикс® на двигательные и чувствительные функции у амбулаторных пациентов с заболеваниями периферической нервной системы (результаты наблюдательного исследования «ИМПУЛЬС»). *Медицинский алфавит. Неврология и психиатрия* 2019;1(2):11–4. DOI: 10.33667/2078-5631-2019-1-2(377)-11-14 Levin O.S., Matvievskaia O.V. Evaluation of epidemiological data on effect of therapy with Ipigrix® on motor and sensory functions in ambulatory patients with various diseases of peripheral nervous system. *Meditinskiy alfabavit. Nevrologiya i psikiatria = Medical Alphabet. Neurology and Psychiatry* 2019;1(2):11–14. (In Russ.)
22. Стандарты специализированной медицинской помощи. Доступно по: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditinskoy-pomoschi> Standards for specialized medical care. Available at: <https://www.rosminzdrav.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/stranitsa-983/2-standarty-spetsializirovannoy-meditinskoy-pomoschi> (In Russ.)
23. Fortier L.M., Markel M., Thomas B.G. et al. An Update on Peroneal Nerve Entrapment and Neuropathy. *Orthoped Rev* 2021;13(2). DOI: 10.52965/001c.24937
24. Hanyu-Deutmeyer A., Pritzlaff S.G. Peripheral nerve stimulation for the 21st century: sural, superficial peroneal, and tibial nerves. *Pain Med* 2020;21(Suppl 1):S64–S67. DOI: 10.1093/pm/pna a202
25. Poage C., Roth C., Scott B. Peroneal nerve palsy: evaluation and management. *J Am Acad Orthop Surg* 2016. DOI: 10.5435/JAAOS-D-14-00420
26. Souter J., Swong K., McCoyd M. et al. Surgical results of common peroneal nerve neuroplasty at lateral fibular neck. *World Neurosurg* 2018. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.01.0 61
27. Morimoto D., Isu T., Kim K. et al. Microsurgical decompression for peroneal nerve entrapment neuropathy. *Neurol Med Chir* 2015;55(8):669–73. DOI: 10.2176/nmc.0a.2014-0454
28. Dhinsa B.S., Hussain L., Singh S. The management of dorsal peroneal nerve compression in the midfoot. *Foot* 2018. DOI: 10.1016/j.foot.2017.12.005
29. Linden K., Hicks K., Wolff G. et al. Clinical outcomes of nerve transfers in peroneal nerve palsy: a systematic review and meta-analysis. *J Reconstr Microsurg* 2019;35(1):57–65. DOI: 10.1055/s-0038-1667047
30. Schweitzer M., Jones C. Tendon transfers for the drop foot. *Foot Ankle Clin N Am* 2014;19:65–71. DOI: 10.1016/j.fcl.2013.12.002
31. Jeng C., Myerson M. The uses of tendon transfers to correct paralytic deformity of the foot and ankle. *Foot Ankle Clin* 2004;9:319–37.
32. Elsner A., Barg A., Stufkens S.A. et al. Lambrinudi arthrodesis with posterior tibialis transfer in adult drop-foot. *Foot Ankle Int* 2010;31(1):30–7. DOI: 10.3113/FAI.2010.0030

Вклад авторов

И.Е. Лунева: анализ и обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи, редактирование статьи после рецензирования;

Д.А. Гришина: работа с текстом, редактирование статьи после рецензирования, подготовка иллюстраций;

Н.А. Супонева: определение общей концепции статьи, руководство, редактирование текста на всех этапах его подготовки.

Authors' contributions

I.E. Luneva: analysis of publications of the article's theme, article writing, article editing after reviewing;

D.A. Grishina: working with text, editing the article after reviewing, preparation of illustrations;

N.A. Suponeva: definition of the general concept of the article, guidance, editing the text at all stages of its preparation.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.Е. Лунева / I.E. Luneva: <https://orcid.org/0000-0002-9529-3891>

Н.А. Супонева / N.A. Suponeva: <https://orcid.org/0000-0003-3956-6362>

Д.А. Гришина / D.A. Grishina: <https://orcid.org/0000-0002-7924-3405>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.



Статья поступила: 16.11.2022. **Принята к публикации:** 15.11.2022.

Article submitted: 16.11.2022. **Accepted for publication:** 15.11.2022.

Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики

Ю.А. Шпилюкова, С.Н. Иллариошкин

ФГБНУ «Научный центр неврологии»; Россия, 125367 Москва, Волоколамское шоссе, 80

Контакты: Юлия Александровна Шпилюкова jshpilyukova@gmail.com

Введение. Спинальная мышечная атрофия (СМА), сцепленная с хромосомой 5q, – аутомно-рецессивное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутацией гена SMN1. Относительно более редкие формы СМА с дебютом во взрослом возрасте вызывают значительные диагностические трудности и приводят к выраженной задержке постановки диагноза. Доступная патогенетическая терапия СМА оказывает наибольший эффект при более раннем начале лечения, поэтому своевременная диагностика болезни значительно улучшает общий прогноз.

Цель исследования – оценить особенности диагностики взрослой формы СМА и обобщить первый опыт такой диагностики у российских пациентов.

Материалы и методы. Проанализированы архивные медицинские данные 50 взрослых пациентов с СМА, консультированных в ФГБНУ «Научный центр неврологии» (г. Москва).

Результаты. Проанализированы данные пациентов с СМА типа 2 ($n = 26$), типа 3 ($n = 21$) и типа 4 ($n = 3$). Время задержки постановки диагноза при СМА типа 2 составляет 35 (0–270) мес, при СМА типа 3 и 4 – 108 (0–408) мес. Диагноз СМА был первым диагнозом при СМА типа 2 в 69 % случаев, при СМА типа 3 и 4 – в 29 % случаев. Наиболее частым первым диагнозом у пациентов с СМА является миопатия – 52 % всех случаев с ошибочным диагнозом. Отмечена небольшая частота использования игольчатой электромиографии в процессе диагностики (1/3 случаев); в случаях ее использования это не ускорило постановку верного диагноза. Активность креатинфосфокиназы часто повышена у пациентов с СМА типа 3 и 4 по сравнению с СМА типа 2 ($p < 0,05$).

Выводы. Для уменьшения сроков задержки постановки правильного диагноза СМА и более раннего начала патогенетической терапии необходимы повышение информированности специалистов об особенностях диагностики заболевания и акцентирование их внимания на альтернативных ошибочных диагнозах, которые могут «маскировать» СМА у взрослых пациентов. Ключевым методом подтверждения диагноза является ДНК-тестирование.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, SMN1, диагностика, дифференциальный диагноз

Для цитирования: Шпилюкова Ю.А., Иллариошкин С.Н. Спинальная мышечная атрофия у взрослых: проблемы ранней диагностики. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):37–45. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45

Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis

Yu.A. Shpilyukova, S.N. Illarioshkin

Research Center of Neurology; 80 Volokolamskoe Shosse, Moscow 125367, Russia

Contacts: Yulia Aleksandrovna Shpilyukova jshpilyukova@gmail.com

Background. Spinal muscular atrophy (SMA) associated with chromosome 5q is an autosomal recessive neuromuscular disease caused by a mutation in the SMN1 gene. Adult forms of SMA are relatively rarer and associated with significant diagnostic difficulties and pronounced delay in diagnosis. The available pathogenetic therapy for SMA has the greatest effect with an earlier start of treatment, so timely diagnosis of the disease significantly improves the overall prognosis.

Aim. To evaluate the features of diagnosis of the adult SMA and summarize the first experience of such diagnosis in Russian patients.

Materials and methods. We analyzed the archived medical records of 50 adult patients with SMA consulted at the Research Center of Neurology (Moscow).

Results. The data of patients with SMA type 2 ($n = 26$), SMA type 3 ($n = 21$), SMA type 4 ($n = 3$) were analyzed. The delay time for diagnosis in SMA type 2 is 35 (0–270) months, with SMA types 3 and 4 – 108 (0–408) months. The diagnosis of SMA was the first diagnosis in SMA type 2 in 69 % of cases, in SMA types 3 and 4 in 29 % of cases. The most common first diagnosis in patients with SMA is myopathy, accounting for 52 % of all misdiagnosed cases. A small percentage of the use of needle electromyography in the diagnostic process was noted (1/3 of cases); in cases of its use, this did not accelerate the correct diagnosis. Creatine phosphokinase activity is often elevated in patients with SMA types 3 and 4 compared with SMA type 2 ($p < 0.05$).

Conclusions. To reduce the delay in the correct diagnosis of SMA and earlier initiation of pathogenetic therapy, it is necessary to increase the awareness of specialists about the features of diagnosis the disease and focus on alternative erroneous diagnoses, among which adult patients with SMA may “hide”. The key to confirming the diagnosis is DNA testing.

Keywords: spinal muscular atrophy, *SMN1*, diagnosis, differential diagnosis

For citation: Shpilyukova Yu.A., Illarionovskiy S.N. Adult spinal muscular atrophy: problems of early diagnosis. *Nervno-myshechnye bolezni* = Neuromuscular Diseases 2022;12(4):37–45. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-37-45

Введение

Аутосомно-рецессивная спинальная мышечная атрофия (СМА), сцепленная с хромосомой 5q, — орфанное нервно-мышечное заболевание, обусловленное мутациями гена *SMN1* (Survival Motor Neuron — ген выживаемости мотонейрона) на длинном плече 5-й хромосомы. СМА встречается повсеместно с частотой 1 случай на 6–10 тыс. рожденных детей [1, 2]. Морфологической основой заболевания является прогрессирующая гибель двигательных нейронов передних рогов спинного мозга и ядер черепных нервов ствола мозга. Клинически это проявляется симметричными периферическими параличами и атрофией скелетной мускулатуры (в первую очередь проксимальных отделов конечностей), ее нейрогенной дегенерацией, нарушением двигательного развития, расстройствами ходьбы, кифосколиозом грудного и поясничного отделов позвоночника, в тяжелых случаях — нарушениями глотания и дыхания.

Спинальная мышечная атрофия характеризуется широкой вариабельностью клинических проявлений [3, 4]. В зависимости от возраста манифестации симптомов и темпа прогрессирования СМА принято подразделять на следующие клинические варианты (типы):

- тип 0 (внутриутробный, СМА с артрогриппозом). Наблюдаются плохое шевеление плода, резкая гипотония и дыхательные нарушения с самого рождения ребенка, диплегия лицевой мускулатуры, контрактуры коленных суставов и т. п., что обычно ведет к быстрой гибели;
- тип 1 (болезнь Верднига–Гофмана) — наиболее распространенный, составляет около 60 % всех случаев СМА, характеризуется дебютом двигательных симптомов в возрасте до 6 мес, развитием тяжелой генерализованной мышечной слабости и гипотонии, слабым криком и кашлем, нарушением основных этапов моторного развития; смерть наступает от дыхательных нарушений в возрасте до 2 лет;
- тип 2 (болезнь Дубовица) — дебют в 6–18 мес, ребенок может научиться самостоятельно сидеть, однако обычно не способен стоять или ходить без поддержки; пациенты при соответствующем уходе могут доживать до 2–3-го десятилетия жизни, но при этом имеет место тяжелая инвалидизация с прикованностью к креслу и невозможностью самообслуживания;

- тип 3 (юношеская форма, болезнь Кугельберга–Веландера) — дебют между 18 мес и 20 годами жизни, прогрессирование более медленное, с инвалидизацией в течение 20–40 лет;
- тип 4 (начало на 3–4-м десятилетии жизни) характеризует очень медленное течение, заболевание не влияет на продолжительность жизни, но приводит к трудностям с ходьбой и подъемом по лестнице после 50 лет.

Некоторые авторы основные типы СМА делят еще на подтипы (например, 2a, 2b и т. д.), отражающие более тонкие характеристики дебюта и прогрессирования нейродегенеративного процесса.

Гомозиготные мутации гена *SMN1* ведут к недостаточности его продукта — белка SMN, что является причиной нарушения нормальной программы формирования периферического нейромоторного аппарата и прогрессирующей гибели периферических двигательных нейронов [5, 6]. Типичной мутацией *SMN1* является делеция 7-го и 8-го экзонов гена [5]. В редких случаях у пациентов с СМА наблюдается компанунд-гетерозиготность по разным мутациям *SMN1*: в одном аллеле имеет место типичная делеция экзонов 7–8, а в другом — точковая мутация в кодирующей области гена [7]. Такое разнообразие возможных генетических дефектов добавляет вариабельности клинической манифестации заболевания.

В том же хромосомном локусе 5q13 более центрально по отношению к гену *SMN1* расположен его паралог — ген *SMN2*, который может быть представлен несколькими копиями (чаще всего от 1 до 5). Гены *SMN1* и *SMN2* различаются всего на пару нуклеотидов, и замена С/Т в 6-й позиции экзона 7 гена *SMN2* является ключевой, приводя к нарушению механизмов сплайсинга пре-мРНК гена, вырезанию экзона 7 и синтезу неполноценного белка [8, 9]. Тем не менее, несмотря на эту неблагоприятную нуклеотидную вариацию, с гена *SMN2* все же может синтезироваться небольшое число нормальных белковых молекул SMN, которые в определенной степени выполняют компенсаторную роль в случае тотальной инактивации мутантного гена *SMN1* [8]. Не случайно число копий *SMN2* (и, стало быть, общее количество синтезируемого с них белка SMN) во многих случаях коррелирует с тяжестью заболевания: при 4–5 копиях гена *SMN2* заболевание начинается в позднем возрасте (СМА типа 3 и 4) или даже может протекать бессимптомно, тогда как при

1–2 копиях *SMN2* обычно наблюдаются тяжелые ранние формы СМА (типа 1 и 2) [10, 11].

Исходя из рассмотренного молекулярного механизма, одним из привлекательных подходов к терапии СМА является влияние на сплайсинг гена *SMN2* с целью повышения эффективности транскрипции и увеличения синтеза с данного гена нормальных белковых молекул SMN [12]. Такой подход на практике может быть реализован 2 путями [12–15]:

- применение антисмысловых олигонуклеотидов, комплементарно взаимодействующих с таргетным участком 7-го экзона пре-мРНК *SMN2* (препарат Нусинерсен, вводимый интратекально в процессе повторных люмбальных пункций);
- применение малых молекул, модифицирующих сплайсинг 7-го экзона *SMN2* (препарат Рисдиплам, который принимается внутрь ежедневно).

Для лечения СМА предложен также метод генной терапии с введением полноразмерной копии гена *SMN1* в мотонейроны с использованием в качестве вектора аденоассоциированного вируса 9-го типа (AAV9) (препарат Онасемноген абепарвовек для однократного внутривенного введения) [16]. Однако у взрослых пациентов этот метод лечения не рекомендован.

С учетом наиболее тяжелого прогноза с ранним фатальным исходом при острой форме СМА (СМА типа 1) модификаторы сплайсинга пре-мРНК *SMN2* в первую очередь стали активно изучаться именно на этой когорте пациентов. Больные СМА типа 2–4 впоследствии также были включены сначала в программу клинических исследований, а затем и в показания для применения при регистрации соответствующих препаратов.

Проведенные в разных центрах мира клинические исследования показали эффективность вышеуказанных подходов в лечении самых тяжелых категорий больных СМА типа 1 и 2 – было достигнуто увеличение как минимум в 2 раза бессобытийного периода (периода, в течение которого пациенты на фоне лечения не умерли и не были переведены на искусственную вентиляцию легких). При этом в терапевтических группах по сравнению с естественным течением болезни выросла доля больных, достигших ряда ранних моторных навыков – удерживания головы, способности сидеть и стоять и т. п. [17, 18]. Наиболее впечатляющие результаты имели место при максимально раннем, пресимптоматическом начале специфической терапии – такие пациенты уверенно достигали всех ключевых этапов моторного развития [17, 18].

Сложнее оценить результаты лечения СМА у пациентов взрослого возраста. Они обычно жалуются на ограничение подвижности и активности в повседневной жизни, общее плохое физическое самочувствие, повышенную утомляемость, эмоциональные проблемы, отсутствие социальной поддержки. И хотя у этой категории больных на фоне применения совре-

менных терапевтических стратегий описана определенная положительная динамика (улучшение самообслуживания, общего самочувствия и т. д.) [18], в целом подтверждение эффективности лечения тем или иным препаратом взрослых больных СМА требует проведения специальных клинических исследований с большим числом пациентов и длительными сроками наблюдения. Недавно были представлены результаты нескольких крупных исследований Нусинерсена у взрослых пациентов с СМА (главным образом СМА типа 2 и 3, суммарно более 250 пациентов), убедительно показавших благоприятное действие препарата в этой группе, в том числе у больных, получивших первую дозу препарата после 18 лет [19–21].

Появление в арсенале неврологов и в клинической практике препаратов, которые модифицируют сплайсинг пре-мРНК гена *SMN2* либо оказывают прямое генотерапевтическое воздействие, привело к изменению сложившихся представлений о традиционном делении СМА на разные типы и подтипы с их особенностями прогрессирования и прогноза [22]. Так, при назначении специфического лечения в ранней (в идеале – пресимптоматической) стадии болезнь может не развиваться вовсе, манифестировать в более поздние сроки либо протекать в более мягкой форме – это называется феноменом трансформации фенотипа СМА (например, трансформация СМА типа 1 в СМА типа 2). Стало реально возможным кардинальное влияние на естественное течение аутосомно-рецессивной 5q-ассоциированной СМА. Как уже было отмечено, наиболее значимо это сказалось на изменении прогноза жизни для пациентов с дебютом СМА в течение первых 6 мес жизни (СМА типа 1). Тем не менее больные СМА типа 2, при которой симптомы развиваются в возрасте от 6 мес жизни до 1,5 года, а также пациенты с более редкими типами 3 и 4, безусловно, также могут рассматриваться как целевые группы для получения лечения с использованием модификаторов сплайсинга пре-мРНК *SMN2* или других терапевтических подходов.

Диагностика СМА при манифестации симптоматики после первых нескольких лет жизни может вызывать серьезные затруднения. Это особенно справедливо для случаев с дебютом после 15 лет. Взрослые неврологи не столь хорошо знакомы со спецификой нейрогенетических болезней, часто встречающихся в педиатрической практике. Опыт показывает, что уровень знаний взрослых неврологов о проблеме СМА существенно ниже по сравнению с детскими неврологами. Кроме того, в педиатрии в диагностике и ведении пациентов с наследственной патологией в последнее время широкое распространение получил мультидисциплинарный подход, чего нельзя сказать о звене медицинской помощи взрослым пациентам [23, 24]. В неврологии взрослого возраста также есть ряд других проблем, осложняющих диагностику и ведение пациентов с СМА. В первую очередь это касается постановки задачи при

выполнении электромиографии (ЭМГ) и последующей корректной оценке ее результатов. Также немаловажно отсутствие релевантных клинических шкал для оценки состояния пациента с СМА. Основные международно признанные шкалы для СМА (такие как шкала Пенсильванского детского госпиталя CHOP-INTEND, модифицированная шкала больницы Хаммерсмит и др.) ориентированы на детей первых месяцев и лет жизни, и в них значительный удельный вес имеют этапы моторного развития ребенка, тогда как для взрослых пациентов эти критерии неприменимы. Таким образом, решение перечисленных выше проблем, повышение информированности и расширение возможностей неврологов в области диагностики СМА у пациентов взрослого возраста, масштабная образовательная деятельность среди работников здравоохранения, а также вопросы преемственности оказания помощи больным при переходе из-под педиатрического наблюдения во взрослое звено здравоохранения имеют первостепенное значение.

Нейрогенетическое отделение ФГБНУ «Научный центр неврологии» (ФГБНУ НЦН) на протяжении нескольких лет активно занимается проблемой диагностики и организацией оказания квалифицированной помощи взрослым пациентам с СМА типа 2, 3 и 4. Одной из задач является определение наиболее значимых аспектов, которые могут помочь в оптимизации процесса постановки диагноза СМА и, соответственно, своевременном назначении больным высокоэффективной таргетной терапии. Обобщение полученного опыта чрезвычайно важно для широкого круга врачей:

неврологов, реабилитологов, генетиков, специалистов в области лабораторной диагностики.

Цель исследования — оценить особенности диагностики взрослой формы СМА и обобщить первый опыт такой диагностики у российских пациентов.

Материалы и методы

Проанализированы медицинские данные 50 взрослых пациентов с СМА (возраст ≥ 18 лет), проходивших в ФГБНУ НЦН по направлению региональных специалистов или специалистов Центра врачебную комиссию по назначению этиопатогенетической терапии (Нусинерсена или Рисдиплама).

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациентов составил 31 ± 11 лет (разброс по возрасту 19–66 лет). Распределение по формам СМА: СМА типа 2 — 26 пациентов; СМА типа 3 — 21 пациент; СМА типа 4 — 3 пациента.

Общая характеристика обследованных пациентов и особенности процесса диагностики СМА представлены в табл. 1.

При СМА типа 2 средний возраст дебюта болезни составил 10 ± 4 мес (разброс 2–17 мес), средний возраст постановки диагноза — 45 ± 66 мес (разброс 8–288 мес), среднее время от момента появления первых симптомов до постановки правильного диагноза — 35 мес (разброс 0–270 мес). Таким образом, в реальной практике «стандартный» период времени, на протяжении которого при наличии четких клинических проявлений болезни СМА типа 2 не распознается врачами,

Таблица 1. Особенности диагностики спинальной мышечной атрофии у пациентов взрослого возраста

Table 1. Characteristics of adult spinal muscular atrophy diagnosis

Параметр Parameter	СМА типа 2 SMA type 2	СМА типа 3 и 4 SMA type 3 and 4
Возраст дебюта (разброс), мес Age of onset (range), months	10 ± 4 (2–17)	94 ± 71 (18–216)
Возраст постановки диагноза (разброс), мес Age of diagnosis (range), months	45 ± 66 (8–288)	203 ± 138 (24–600)
Задержка диагноза (разброс), мес Delay of diagnosis (range), months	35 ± 65 (0–270)	108 ± 106 (0–408)
Первый диагноз СМА, % SMA is the first diagnosis, %	70	29
Частота первичного выполнения ЭМГ при постановке диагноза, % Frequency of EMG in diagnosis SMA, %	36 (в остальных случаях уровень поражения и предполагаемый диагноз устанавливались клинически с последующей ДНК-диагностикой) 36 (in other cases the level of damage and presumptive diagnosis were based on clinical phenotype and followed DNA test)	35 (в остальных случаях уровень поражения и предполагаемый диагноз устанавливались клинически с последующей ДНК-диагностикой) 35 (in other cases the level of damage and presumptive diagnosis were based on clinical phenotype and followed DNA test)

Примечание. СМА — спинальная амиотрофия; ЭМГ — электромиография.

Note. SMA — spinal muscular atrophy; EMG — electromyography.

достигает 3 лет. В единичных случаях срок путаницы с диагнозом может превышать 2 десятилетия.

В 69,2 % случаев (18 больных) диагноз СМА был первым установленным неврологическим диагнозом — в этих случаях среднее время от манифестации первых симптомов до постановки диагноза составило 13 мес (разброс 0–72 мес). Из них в 61,1 % случаев (11 пациентов) правильный диагноз был установлен клинически (ЭМГ-отрицательная подгруппа; среднее время от манифестации симптомов до постановки диагноза — 7 мес, разброс — 0–25 мес), а в остальных 38,9 % случаев (7 пациентов) корректный первоначальный диагноз СМА был установлен после выполнения игольчатой ЭМГ (ЭМГ-положительная подгруппа; среднее время от манифестации симптомов до постановки диагноза — 19 мес, разброс — 3–172 мес). При тестировании по критерию Манна–Уитни различий между ЭМГ-положительной и ЭМГ-отрицательной подгруппами в сроках постановки диагноза СМА типа 2 не выявлено ($p = 0,1902$).

Отметим, что среди всех случаев СМА типа 2 ЭМГ на определенном этапе диагностического поиска использовалась в 34,6 % случаев (9 пациентов из 26). В целом при сравнении подгрупп пациентов с СМА типа 2, которым выполнялась ($n = 9$, средняя задержка диагноза — 40 мес) и не выполнялась ЭМГ ($n = 17$, средняя задержка постановки диагноза — 32 мес), достоверной разницы в сроках постановки диагноза не было ($p = 0,4354$).

У остальных 30,8 % пациентов с СМА типа 2 эта нозология не была первым диагностическим предположением и первым клиническим диагнозом, установленным у пациента. Из них в 19,2 % случаев (5 больных) первоначально выставлялся диагноз той или иной формы миопатии (среднее время до постановки диагноза — 87 мес, разброс — 9–206 мес); в оставшихся 11,6 % случаев (3 больных) выставлялся диагноз детского церебрального паралича, сколиоза, последствий прививки (задержка в постановке диагноза составила 32, 270 и 9 мес соответственно).

Во всех случаях окончательным подтверждением диагноза было выявление делеции 7-го экзона гена *SMN1* при молекулярно-генетическом тестировании.

При СМА типа 3 и 4 средний возраст дебюта составил 94 ± 71 мес (разброс 18–216 мес), средний возраст установления правильного диагноза — 203 ± 138 мес (разброс 24–600 мес), среднее время от момента манифестации симптомов до постановки правильного диагноза — 108 мес (разброс 0–408 мес).

В обследованной группе больных СМА типа 3 и 4 лишь в 29,1 % случаев (7 пациентов) диагноз СМА был первым установленным диагнозом (среднее время до постановки диагноза — 33 мес). Из них 2 случая СМА5q верифицированы специалистами амбулаторного звена ФГБНУ НЦН у пациентов, которые впервые обратились за консультацией без какого-либо ранее

установленного диагноза, причем один из них, несмотря на более чем 30-летнее (!) течение болезни, никогда за медицинской помощью не обращался, так как клинические проявления заболевания были крайне мягкими.

В остальных случаях группы СМА типа 3 и 4 (17 пациентов) больным первоначально были установлены такие диагнозы, как миопатия или разные варианты прогрессирующих мышечных дистрофий, сколиоз или другие ортопедические проблемы, болезнь двигательного нейрона, полинейропатия, болезнь Фридрейха, гепатолентикулярная дегенерация (табл. 2). Среднее время до постановки диагноза СМА в данных случаях составило 152 мес.

Таблица 2. Наиболее типичные некорректные диагнозы, выставляемые пациентам со спинальной мышечной атрофией ($n = 25$)

Table 2. The most common misdiagnoses of adult spinal muscular atrophy patients ($n = 25$)

Диагноз Diagnosis	Число пациентов, n (%) Number of patients, n (%)
Миопатия (в том числе прогрессирующая мышечная дистрофия Дюшенна, Беккера, Эрба–Рота и др.) Myopathy (including Duchenne muscular dystrophy, Becker muscular dystrophy, Erb–Roth muscular dystrophy, etc.)	13 (52,0)
Сколиоз («нарушение осанки») Scoliosis (“posture disorder”)	2 (8,0)
Болезнь двигательного нейрона Motor neuron disease	2 (8,0)
Полинейропатия Polyneuropathy	2 (8,0)
Болезнь Фридрейха Friedreich disease	2 (8,0)
Последствия прививки (нейроинфекции) Consequence of vaccination (neuro-infection)	1 (4,0)
Детский церебральный паралич Cerebral palsy	1 (4,0)
Гепатолентикулярная дегенерация Hepatolenticular degeneration	1 (4,0)
Миотоническая дистрофия Myotonic dystrophy	1 (4,0)

Среди всех пациентов с СМА типа 3 и 4 первично для верификации уровня поражения при обследовании ЭМГ выполнена только в 37,5 % случаев. При этом при сравнении подгрупп пациентов, которым выполнялась ($n = 9$, средняя задержка в постановке диагноза — 132 мес) и не выполнялась ЭМГ ($n = 15$, средняя задержка диагноза — 81 мес), не выявлено статистически

значимых различий в сроках задержки постановки верного диагноза ($p = 0,06876$).

Ввиду исключительной редкости наблюдения целесообразно отдельно описать 3 наших пациентов с СМА типа 4, возраст которых на данный момент превышает 60 лет. Первые клинические проявления отмечены в возрасте около 20 лет — например, трудности при подъеме из положения на корточках или повышенная утомляемость в ногах; первое время это расценивалось как «особенность» развития и не привлекало большого внимания, вследствие чего пациенты более 15–20 лет не обращались за медицинской помощью и вели практически обычный образ жизни (семья, профессиональная карьера и т.д.). Нарастание выраженности симптоматики и инвалидизации происходило чрезвычайно медленно, и все трое до сих пор сохраняют способность к самостоятельной ходьбе.

Как и у пациентов с СМА типа 2, во всех случаях СМА типа 3 и 4 окончательным подтверждением диагноза было выявление делеции 7-го экзона гена *SMN1* при молекулярно-генетическом тестировании. Следует отметить, что генетическое тестирование также может быть источником диагностических ошибок, если специалист, направляющий пациента на исследование, недостаточно уверенно ориентируется в современных методах ДНК-диагностики, типах мутаций и возможностях их верификации с помощью тех или иных технологий. Так, в отдельных случаях из собранной нами когорты больных СМА типа 3 пациенты, согласно медицинским документам, были направлены на ДНК-диагностику (т.е. врач предположил наличие генетического нервно-мышечного заболевания), но при этом исследование было проведено с использованием таргетной панели для массового параллельного секвенирования, которая в принципе не выявляет делеции экзонов и ориентирована лишь на диагностику точковых мутаций [25]. Поэтому делеция 7-го экзона гена *SMN1* в этих случаях долгое время оставалась недиагностированной, несмотря на формальное прохождение процедуры ДНК-диагностики с медико-генетическим консультированием.

Определение уровня креатинфосфокиназы (КФК) не всегда входило в стандартные протоколы обследований пациентов с вышеуказанными типами СМА, и в большинстве случаев данный показатель не использовался при постановке диагноза. Таким образом, соответствующие данные доступны для небольшого числа пациентов (СМА типа 2 — 9 пациентов, СМА типа 3 и 4 — 12 пациентов). При этом обращает на себя внимание частое повышение активности КФК в 2–8 раз от верхней границы нормы у обследованных пациентов с СМА типа 3 и 4 по сравнению с больными СМА типа 2, у которых анализируемый параметр оставался в пределах нормы. При сравнении данных различий по критерию Манна–Уитни выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$). Таким образом, повышение

активности КФК у пациентов с СМА типа 3 и 4 может быть расценено как признак первично-мышечного заболевания, что влияет на мнение врача и является причиной задержки постановки правильного диагноза. В этих случаях возрастает роль игольчатой ЭМГ.

При сравнении сроков задержки в постановке диагноза между группами СМА типа 2 и СМА типа 3 и 4 с использованием критерия Манна–Уитни выявлено статистически значимое различие ($p < 0,05$): при СМА типа 3 и 4 задержка в постановке правильного диагноза была достоверно больше (см. табл. 1). У этих пациентов чаще всего в дебюте ставился диагноз миопатии, но при этом ЭМГ в обосновании диагноза использовалась лишь в 1/3 случаев. Кроме того, часто исследование выполнялось в недостаточном объеме или не отвечало необходимой постановке задачи. Например, выполнялась стимуляционная электронейромиография для исключения полинейропатии без указания о необходимости проведения игольчатой ЭМГ для верификации переднерогового поражения.

Приведем примеры диагностики СМА с поздним началом.

Клинический случай 1

Пациент, 26 лет. Жалобы на слабость в проксимальных отделах ног, тяжесть в ногах, больше справа. Начало болезни с 18 лет, когда появилась и стала нарастать слабость и тяжесть в ногах, симптоматика постепенно прогрессирует, с 23 лет стало трудно вставать со стула. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) шейного, грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника выявлена умеренная атрофия паравертебральных мышц. Двукратное исследование активности КФК в крови за 2 мес до и непосредственно перед визитом выявило персистирующее ее повышение до 601 и 605 Ед/л. Уровень тиреотропного гормона в крови в норме. МРТ головного мозга — без существенных изменений. Семейный анамнез без особенностей. Направлен в клинику ФГБНУ НЦН с диагнозом миопатии. При осмотре выявлен проксимальный вялый тетрапарез (сила мышц проксимальных отделов рук — 4, 0–4,5 балла, сила проксимальных отделов ног — 2, 5–3, 0 балла), пациент встает со стула, используя приемы Говерса, «миопатическая походка»; снижены глубокие рефлексы, постуральный тремор рук. Исследование активности альфа-глюкозидазы по сухим пятнам крови исключило болезнь Помпе. ЭМГ игольчатым электродом выявила генерализованный переднероговой процесс. При последующей ДНК-диагностике выявлена гомозиготная делеция 7–8-го экзона гена *SMN1*.

Данный случай показывает, что клиническая картина и повышение активности КФК в 3 раза, будучи неспецифическим признаком, могут приводить к ошибочному диагнозу миопатии, и без выполнения игольчатой ЭМГ с последующим направлением на молекулярно-генетическое тестирование установление правильного диагноза может занять многие годы.

Клинический случай 2

Пациент, 25 лет. Начало болезни в возрасте 20 лет, когда появилась слабость в левой руке. При МРТ шейного отдела позвоночника в 21 год выявлены признаки остеохондроза без грыжевых проявлений на фоне исходно относительно узкого позвоночного канала. На стимуляционной электронейромиографии описаны признаки туннельной невропатии локтевого нерва в кубитальном канале слева. В течение последующих нескольких месяцев стал отмечать атрофию мышц в области предплечья слева. Через 4 года после дебюта выполнена игольчатая ЭМГ, выявлена перестройка потенциалов двигательных единиц по нейрогенному типу в миотомах С6–С8 с 2 сторон, при наличии минимальной денервационной активности в мышцах кисти. На основании данных электрофизиологического исследования заподозрена СМА. При ДНК-диагностике делеция 7–8-го экзона гена *SMN1* не выявлена. Направлен на консультацию в ФГБНУ НЦН для уточнения диагноза. При неврологическом осмотре выявлены снижение мышечной силы до 4,0–4,5 балла и мышечные гипотрофии в дистальных отделах левой руки, снижение глубоких рефлексов в руках и их повышение в ногах с расширением рефлексогенных зон. С учетом типичной клинической картины (соответствует поражению на шейном уровне спинного мозга, асимметрия симптомов, молодой возраст пациента, узкий позвоночный канал по данным ранее выполненной МРТ шейного отдела позвоночника) высказано предположение о болезни Хираяма. Пациент направлен на МРТ шейного отдела позвоночника с функциональными пробами (максимальное сгибание

головы вперед). При МРТ интрамедуллярно на уровне С5–С7 позвонков выявлены зоны с ровными четкими контурами повышенной интенсивности сигнала в режиме Т2. При максимальном сгибании на уровне шейного отдела позвоночника выявляются усиление кифоза на уровне С5–С7 позвонков, выраженное расширение эпидурального пространства и компрессия дурального пространства и спинного мозга на уровне С5–С7 позвонков; наблюдается смещение спинного мозга кпереди на уровне С5–С7 позвонков, переднее ликворное пространство не визуализируется (см. рисунок). Таким образом, выявленные при МРТ изменения соответствуют моноメリческой амиотрофии (болезни Хираяма).

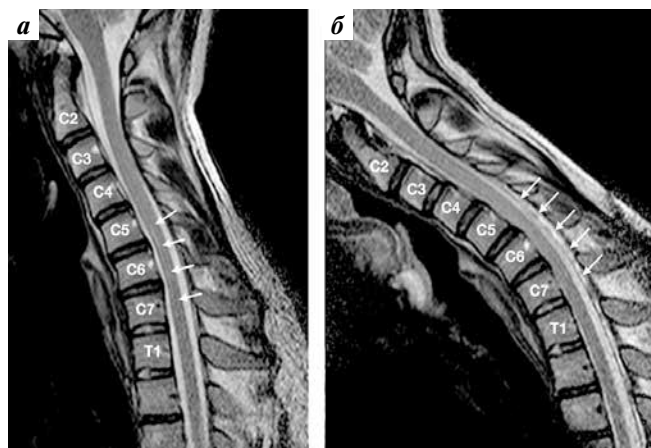
Данный случай демонстрирует необходимость внимательной оценки всех компонентов клинического синдрома: у пациента с признаками асимметричного переднерогового процесса на шейном уровне имелся пирамидный синдром в ногах, что не характерно для СМА и четко указывает на 1 уровень поражения (шейный). В такой ситуации необходимо особенно внимательно относиться к молодым пациентам, у которых вероятность манифестации непрогрессирующего заболевания — болезни Хираяма — особенно велика.

Выводы

Проведенный нами анализ позволяет сделать несколько важных выводов.

В рамках непрерывного медицинского последипломного образования необходима системная работа, направленная на повышение квалификации взрослых неврологов по проблемам генетически обусловленных нервно-мышечных заболеваний. Диагностика СМА у взрослых пациентов имеет ряд сложностей, связанных с особенностями клинических проявлений поздних форм заболевания, которые в значительной степени отличаются от классических описаний СМА в руководствах, учебниках и справочниках. Важно распространять и пропагандировать опыт диагностики взрослых форм СМА, полученный в центрах экспертизы (в институтах, ведущих клиниках, на профильных кафедрах страны).

Наиболее частым первым диагнозом, который ошибочно выставляется пациентам с СМА, является миопатия (в широком понимании этого термина, т. е. включая различные варианты прогрессирующих мышечных дистрофий, врожденных и митохондриальных миопатий и т. д.). По данным ФГБНУ НЦН, миопатия определяется более чем в половине всех случаев неверных диагнозов. Такой ошибочной диагностике, по нашим наблюдениям, способствуют нередко наблюдаемое у пациентов с СМА типа 3 и 4 умеренное повышение активности КФК в крови (высокая активность сывороточной КФК является типичным признаком первичного повреждения мышечного волокна и наблюдается в первую очередь при миопатиях). Таким образом, определение активности КФК не должно



Магнитно-резонансная томография шейного отдела спинного мозга пациента с болезнью Хираяма (Т2): а — нейтральное положение: истончение спинного мозга на уровне С5–С7, гиперинтенсивный сигнал на уровне С5–С7; б — положение максимального сгибания: выраженное расширение эпидурального пространства и компрессия дурального пространства и спинного мозга на уровне С5–С7, переднее ликворное пространство не визуализируется

Cervical magnetic resonance imaging of patient with Hirayama disease (T2): a — neutral position: thinning of the spinal cord at the level of C5–C7, hyperintense signal at the level of C5–C7; б — high flexion: pronounced expansion of the epidural space and compression of the dural space and spinal cord at the level of C5–C7, the anterior cerebrospinal fluid space is not visualized

входить в обязательный диагностический алгоритм при подозрении на СМА.

К числу других наиболее типичных ошибочных диагнозов у пациентов с СМА типа 2, 3 и 4 относятся ортопедические заболевания, полиневропатии, болезнь Фридрейха и болезнь двигательного нейрона. По-видимому, целесообразно обсуждать с профильными клиниками и органами здравоохранения возможность организации и проведения на местах активной целенаправленной переоценки клинического состояния пациентов с указанными диагнозами, в том числе с использованием всех современных исследовательских технологий. Выявление среди них больных СМА (такая вероятность представляется достаточно реальной) позволит не только исправить диагностическую ошибку, но и (что важнее) как можно быстрее назначить нозомодифицирующую жизнесохраняющую терапию.

Наш опыт не показал значимой роли ЭМГ в ускорении диагностики СМА типа 2, 3 и 4. Более того, диагноз в ЭМГ-отрицательной подгруппе устанавливался даже быстрее, чем в ЭМГ-положительной. Иными словами, при возникшем клиническом подозрении на СМА диагноз быстро подтверждался генетически (без необходимости привлечения ЭМГ); напротив, в более сложных случаях СМА могла долго оставаться клинически нераспознанной, и пациенты поступали на ЭМГ и затем на ДНК-анализ достаточно поздно (в результате длительного диагностического поиска). Характерно, что в нашей серии наблюдений у взрослых пациентов с разными типами СМА на ЭМГ за долгое время из общей группы было направлено лишь около 1/3 пациентов. Частично такое отношение к ЭМГ у практических врачей можно связать с недостаточным числом квалифицированных центров и плохой доступностью грамотных специалистов в этой сложной области. Такое предположение подтверждается тем, что, согласно нашим данным, нередко ЭМГ у больных СМА проводилась и интерпретировалась не вполне корректно. Следовательно, оптимизация диагностики СМА

предполагает совершенствование знаний о данной патологии и соответствующих практических навыков не только неврологов, но и клинических электрофизиологов (специалистов в области функциональной диагностики).

Решающим методом, окончательно подтверждающим диагноз любой клинической формы СМА, в том числе и у пациентов взрослого возраста, является ДНК-исследование с выявлением типичной делеции 7-го экзона гена *SMN1*. Однако опыт показывает, что некорректно выбранный метод ДНК-диагностики может не просто оказаться неинформативным и, по существу, бесполезным, но и увести в сторону от правильного диагноза на долгие годы. При направлении пациента в специализированную молекулярно-генетическую лабораторию необходимо четко сформулировать подозрение на СМА, поскольку наиболее распространенные сегодня методы массового параллельного секвенирования (панельное, экзомное секвенирование) не позволяют обнаружить экзомные перестройки. Для корректной диагностики делеции 7-го экзона гена *SMN1* необходимо применение специальных методик, таких как MLPA-анализ с панелью на *SMN*-экзоны (этот метод представляется предпочтительным в силу относительной простоты и возможности одновременно оценить дозу «модифицирующего» гена *SMN2*) либо методы таргетного количественного анализа (полимеразная цепная реакция в реальном времени).

С учетом вышесказанного очевидной становится задача создания в разных регионах страны специализированных консультативных и лечебно-диагностических центров (кабинетов) СМА, на базе которых квалифицированные и обученные неврологи, реабилитологи, педиатры, генетики могли бы оказывать все виды высококвалифицированной помощи пациентам с СМА и членам их семей. Это позволит принципиально улучшить как диагностику, так и лечение СМА, включая оптимизацию экономической модели назначения эффективной, но дорогостоящей терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Emery A.E.H. Population frequencies of inherited neuromuscular disease — a world survey. *Neuromusc Disord* 1991;1:19–29. DOI: 10.1016/0960-8966(91)90039-u
2. International SMA Consortium. Meeting report: International SMA Consortium Meeting. *Neuromusc Disord* 1992;2:423–8. DOI: 10.1016/S0960-8966(06)80015-5
3. Lunn M.R., Wang C.H. Spinal muscular atrophy. *Lancet* 2008;371:2120–33. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60921–6
4. Oskoui M., Darras B.T., De Vivo D.C. Spinal muscular atrophy: 125 years later and on the verge of a cure. In: *Spinal muscular atrophy. Disease mechanisms and therapy*. 1st edn. London: Academic Press, 2017. Pp. 3–17. DOI: 10.1016/B978-0-12-803685-3.00001-X
5. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene. *Cell* 1995;80:155–65. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90460-3
6. Burghes A.H.M., Beattie C.E. Spinal muscular atrophy: why do low levels of SMN make motor neurons sick? *Nat Rev Neurosci* 2009;10:597–609. DOI: 10.1038/nrn2670
7. Bussaglia E., Clermont O., Tizzano E. et al. A frame-shift deletion in the survival motor neuron gene in Spanish spinal muscular atrophy patients. *Nat Genet* 1995;11:335–7. DOI: 10.1038/ng1195-335
8. Lorson C.L., Hahnen E., Androphy E.J. et al. A single nucleotide in the *SMN* gene regulates splicing and is responsible for spinal muscular atrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:6307–11. DOI: 10.1073/pnas.96.11.6307
9. Monani U.R., Lorson C.L., Parsons D.W. et al. A single nucleotide difference that alters splicing patterns distinguishes the *SMA* gene *SMN1* from the copy gene *SMN2*. *Hum Mol Genet* 1999;8: 1177–83. DOI: 10.1093/hmg/8.7.1177

10. Wadman R.I., Stam M., Gijzen M. et al. Association of motor milestones, *SMN2* copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0–4. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:365–7. DOI: 10.1136/jnnp-2016-314292
11. Calucho M., Bernal S., Alias L. et al. Correlation between *SMA* type and *SMN2* copy number revisited: an analysis of 625 unrelated spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28:208–15. DOI: 10.1016/j.nmd.2018.01.003
12. Parente V., Corti S. Advances in spinal muscular atrophy therapeutics. *Ther Adv Neurol Disord* 2018;11:1–13. DOI: 10.1177/1756285618754501
13. Neil E.E., Bisaccia E.K. Nusinersen: A novel antisense oligonucleotide for the treatment of spinal muscular atrophy. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2019;24:194–203. DOI: 10.5863/1551-6776-24.3.194
14. Finkel R.S., Schara-Schmidt U., Hagenacker T. Editorial: Spinal muscular atrophy: evolutions and revolutions of modern therapy. *Front Neurol* 2020;11:783. DOI: 10.3389/fneur.2020.00783
15. Dhillon S. Risdipram: first approval. *Drugs* 2020;80:1853–8. DOI: 10.1007/s40265-020-01410-z
16. Al-Zaidy S.A., Mendell J.R. From clinical trials to clinical practice: practical considerations for gene replacement therapy in SMA type 1. *Pediatr Neurol* 2019;100:3–11. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.06.007
17. Messina S., Sframeli M. New treatments in spinal muscular atrophy: positive results and new challenges. *J Clin Med* 2020;9:2222. DOI: 10.3390/jcm9072222
18. Ramdas S., Servais L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. *Exp Opin Pharmacother* 2020;21:307–15. DOI: 10.1080/14656566.2019.1704732
19. Maggi L., Bello L., Bonanno S. et al. Nusinersen safety and effects on motor function in adult spinal muscular atrophy type 2 and 3. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91:1166–74. DOI: 10.1136/jnnp-2020-323822
20. Hagenacker T., Wurster C.D., Günther R. et al. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *Lancet Neurol* 2020;19:317–25. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30037-5
21. Duong T., Wolford C., McDermott M.P. et al. Nusinersen treatment in adults with spinal muscular atrophy. *Neurol Clin Practice* 2021;11(3):e317–e327. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000001033
22. Chen T.H. New and developing therapies in spinal muscular atrophy: from genotype to phenotype to treatment and where do we stand? *Int J Mol Sci* 2020;21:3297. DOI: 10.3390/ijms21093297
23. Wan H.W.Y., Carey K.A., D'Silva A. et al. Health, wellbeing and lived experiences of adults with SMA: A scoping systematic review. *Orphanet J Rare Dis* 2020;15:70. DOI: 10.1186/s13023-020-1339-3
24. Davies H., Rennick J., Majnemer A. Transition from pediatric to adult health care for young adults with neurological disorders: parental perspectives. *Can J Neurosci Nurs* 2011;33(2):32–39.
25. Marques Matos C., Alonso I., Leão M. Diagnostic capabilities of next-generation sequencing in relation to neurological disorders. *J Clin Neurosci* 2019;67:14–8. DOI: 10.1016/j.jocn.2019.06.041

Вклад авторов

Ю.А. Шпилюкова: разработка дизайна исследования, сбор данных для анализа, анализ полученных данных, написание статьи;
С.Н. Иллариошкин: разработка концепции и дизайна исследования, анализ полученных данных, написание статьи.

Authors' contributions

Yu.A. Shpilyukova: study design, data collection, data analysis, writing the article;
S.N. Illarioshkin: study concept and design, data analysis, writing the article.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.А. Шпилюкова / Yu.A. Shpilyukova: <https://orcid.org/0000-0001-7214-583X>
С.Н. Иллариошкин / S.N. Illarioshkin: <https://orcid.org/0000-0002-2704-6282>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-46-55



Изучение биомеханических аспектов акта дыхания при миастении гравис и болезни двигательного нейрона с помощью ультразвукового исследования

Ю.Н. Рушкевич, О.В. Галиевская, Н.И. Черненко, С.А. Лихачев

ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь; Республика Беларусь, 220114 Минск, ул. Ф. Скорины, 24

Контакты: Ольга Васильевна Галиевская Olga-mx@mail.ru

Введение. По мере прогрессирования болезни двигательного нейрона и миастении в патологический процесс вовлекаются дыхательные мышцы с развитием дыхательной недостаточности, которая является одной из основных причин смерти. Дыхательные нарушения, обусловленные слабостью и патологической мышечной утомляемостью мышц, часто диагностируются с задержкой, что связано с умеренностью изменений на ранних стадиях болезни. Ультразвуковое исследование дыхательных мышц является одним из дополнительных методов диагностики дыхательных нарушений.

Цель работы – выявление субклинических признаков нарушения функции дыхательных мышц на ранних стадиях развития болезни мотонейрона и миастении с помощью ультразвукового исследования.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование было выполнено у 19 (44 %) пациентов с болезнью мотонейрона и 24 (56 %) пациентов с миастенией; группу сравнения составили 35 здоровых добровольцев. Диагностика проводилась на аппарате Philips HD11 XE (Philips, США) с линейным датчиком 5–12 МГц и конвексным датчиком 2–5 МГц.

Выводы. По сравнению с группой контроля у пациентов с болезнью мотонейрона выявлено статистически значимое уменьшение толщины диафрагмы, амплитуды движения диафрагмы, величины межреберных промежутков, дыхательной подвижности почек справа и слева при спокойном и глубоком дыхании, а также коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p < 0,05$). У пациентов с миастенией выявлено статистически значимое уменьшение амплитуды движения диафрагмы при глубоком дыхании справа, величины межреберных промежутков при глубоком дыхании слева и коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные отражают наличие функциональных и структурных изменений в исследованных мышцах, что обусловлено их слабостью. Установлены ультразвуковые признаки нарушения функции дыхательных мышц, свидетельствующие о наличии патологической утомляемости и/или слабости дыхательных мышц, что может указывать на развивающуюся или уже развившуюся респираторную недостаточность. Ультразвуковое исследование является доступным неинвазивным методом дополнительной диагностики дисфункции респираторной мускулатуры, особенно при бульбарных нарушениях у пациентов с болезнью мотонейрона и миастенией, когда проведение спирографии затруднено.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, диафрагма, дыхательная подвижность почек, межреберные промежутки, болезнь двигательного нейрона, миастения гравис

Для цитирования: Рушкевич Ю.Н., Галиевская О.В., Черненко Н.И., Лихачев С.А. Изучение биомеханических аспектов акта дыхания при миастении гравис и болезни двигательного нейрона с помощью ультразвукового исследования. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):46–55. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-46-55

The study of the biomechanical aspects of the act of breathing in patients with myasthenia gravis and motor neuron disease using the ultrasound

Yu.N. Rushkevich, O.V. Galievskaya, N.I. Chernenko, S.A. Likhachev

Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of the Republic of Belarus; 24 F. Skoriny St., Minsk 220114, Republic of Belarus

Contacts: Olga Vasylijevna Galievskaya Olga-mx@mail.ru

Background. As motor neuron disease (MND) and myasthenia gravis (MG) progress, the respiratory muscles are involved in the pathological process with the development of respiratory failure, which is one of the main causes of death. Respiratory disorders due to weakness and pathological muscle fatigue are often diagnosed with a delay, which is associated with the moderation of changes in the early stages of the disease. The ultrasound examination is one of the additional methods for diagnosing dysfunction of the respiratory muscles, however, the lack of methodological recommendations leads to the heterogeneity of diagnostic data.

Aim. To identify subclinical signs of impaired function of the respiratory muscles in the early stages of the development of MND and MG using ultrasound.

Results. Ultrasonography was performed in 19 (44 %) patients with MND and 24 (56 %) with MG; the comparison group consisted of 35 healthy volunteers. Diagnostics was carried out with application of an Philips HD11 XE device (Philips, USA), using a linear transducer with a frequency of 5–12 MHz and a convex transducer of 2–5 MHz. Compared with the control, patients with MND showed a statistically significant decrease in the following parameters: diaphragm thickness, diaphragm movement amplitude, intercostal spaces, kidney right and left respiratory mobility during calm and deep breathing, and the diaphragm thickening coefficient on the left ($U, p < 0.05$). Patients with MG showed a statistically significant decrease in the amplitude of diaphragm movement during deep breathing on the right, the size of the intercostal spaces during deep breathing on the left, and the coefficient of diaphragm thickening on the left ($U, p < 0.05$).

Conclusions. The obtained data reflect the presence of functional and structural changes in the respiratory muscles, caused by their weakness. Ultrasound signs of dysfunction of the respiratory muscles were established, indicating the presence of pathological fatigue and/or weakness of the respiratory muscles, which may indicate either developing or developed respiratory failure. Ultrasound is a non-invasive, inexpensive and safe diagnostic method and can be a good and convenient way to detect dysfunction of the respiratory muscles, and in some cases can be an additional diagnostic method (for example, when correct spirometry is difficult to perform due to the presence of bulbar disorders in MND and MG).

Keywords: ultrasound examination, diaphragm, respiratory mobility of the kidneys, intercostal spaces, motor neuron disease, myasthenia gravis

For citation: Rushkevich Yu.N., Galievskaya O.V., Chernenko N.I., Likhachev S.A. The study of the biomechanical aspects of the act of breathing in myasthenia gravis and motor neuron disease using the ultrasound. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):46–55. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-46-55

Введение

Нервно-мышечные болезни (НМБ) — гетерогенная группа нозологий, объединенных симптомами вовлечения в патологический процесс поперечнополосатой мускулатуры независимо от уровня поражения (двигательного нейрона, периферического нерва, синапса или мышечных волокон). Моторные нарушения при НМБ могут быть флуктуирующими (миастения гравис (МГ)) или неуклонно прогрессирующими (боковой амиотрофический склероз (БАС), спинальная мышечная атрофия, миодистрофии и т. п.). Вовлечение дыхательной мускулатуры может приводить к развитию острой или хронической дыхательной недостаточности (ДН), которая является одной из основных причин смерти пациентов данной группы [1–3].

Диафрагма относится к основной дыхательной мускулатуре, ее вклад в изменение объема легких в бодрствующем состоянии при спокойном дыхании в вертикальном положении составляет почти 70 % (остальное приходится на работу собственно грудной клетки) [4]. Во время фазы сна с быстрым движением глаз (REM-сон, составляющий около 25 % общего времени сна) экскурсия грудной клетки максимально зависит от работы диафрагмы [5]. Эта фаза сна характеризуется снижением тонуса мускулатуры, в том числе дыхательной, однако активность диафрагмы по данным электро-

нейромиографии не только не снижается, но и возрастает [6].

При дыхании диафрагма осуществляет роль поршня. На вдохе диафрагма сокращается, площадь ее уменьшается, а толщина увеличивается, купол уплощается и смещается в сторону брюшной полости, нарастает отрицательное внутриплевральное давление, что увеличивает объем грудной клетки. За счет сокращения наружных межреберных мышц ребра приподнимаются, принимают горизонтальное положение, что дополнительно снижает внутриплевральное давление и увеличивает объем легких. Во время выдоха диафрагма расслабляется, вновь приобретает куполообразную форму, что происходит одновременно с расслаблением наружных межреберных мышц и пассивным опусканием ребер, что в совокупности увеличивает внутриплевральное давление и уменьшает объем грудной полости [7].

Дисфункция респираторных мышц является частой проблемой у пациентов с НМБ и варьирует от легких нарушений до необходимости в искусственной вентиляции легких [8]. Респираторные расстройства, обусловленные слабостью дыхательных мышц, часто приводят к таким неспецифическим проявлениям, как дневная сонливость, утренняя головная боль, неосвежающий сон, снижение памяти, внимания и работоспособности, учащенные ночные мочеиспускания

и др. [9, 10]. Латентно протекающие хронические респираторные нарушения ведут к развитию ночной гипоксемии, гиперкапнии, апноэ сна, формированию ателектазов, присоединению инфекции и усугублению таких симптомов нервно-мышечной патологии, как утомляемость, бульбарные нарушения с ослаблением кашля и аспирации.

Нами были проведены обзор литературы и собственный поиск с определением возможностей метода ультразвукового исследования (УЗИ), позволяющего оценить структурные, объемные и динамические параметры исследуемых анатомических структур с целью выявления особенностей дыхания у пациентов с НМБ, в частности с болезнью двигательного нейрона (БДН) и МГ, являющимися социально-значимыми патологиями, отличающимися динамичностью клинической картины (прогрессирование при БДН и быстрая декомпенсация при МГ), что обуславливает важность диагностики латентных респираторных нарушений при НМБ.

Цель работы — изучить биомеханические аспекты акта дыхания у пациентов с БДН и МГ с помощью УЗИ и установить ультразвуковые (УЗ) признаки, указывающие на наличие субклинической патологической утомляемости и/или слабости дыхательных мышц.

Материалы и методы

Для реализации цели исследования были выбраны клинически стабильные пациенты с БДН и МГ для поиска латентных нарушений дыхания. Данные нозологии были выбраны в качестве моделей дисфункции дыхательных мышц с целью получения общего представления о наличии либо отсутствии патологических изменений со стороны органов дыхания.

Критерии включения в исследование: пациенты мужского и женского пола в возрасте 18–80 лет с установленным диагнозом из группы БДН (БАС, прогрессирующий бульбарный паралич, первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия) и МГ. Критерии исключения: проведение искусственной вентиляции легких, тяжелые психические расстройства, декомпенсация соматического статуса, беременность.

Диагноз БДН/БАС устанавливался согласно уточненным критериям Эль-Эскориал [11] по алгоритму Awaji–Shima [12]. Диагноз МГ устанавливался при наличии всех 4 (несомненный диагноз) или 3 критериев из 4 (достоверный) в соответствии с рекомендациями Всероссийского общества неврологов [13]. Пациенты с МГ в зависимости от тяжести состояния получали разные комбинации пиридостигмина бромид, метилпреднизолона, азатиоприна, лечебного плазмафереза. Перед проведением УЗИ препараты не отменялись. Спирометрия на момент включения пациентам не проводилась.

Всего УЗИ респираторных мышц было выполнено у 78 человек: у 43 пациентов с НМБ (из них 19 (44 %) с БДН и 24 (56 %) с МГ) и 35 пациентов без признаков

нервно-мышечной патологии и поражения дыхательной системы, вошедших в группу сравнения.

В группе БДН из 19 пациентов было 11 (58 %) мужчин и 8 (42 %) женщин, медиана возраста составила 64 [57; 68] года. Большую часть больных в группе БДН составили пациенты с БАС — 14 (74 %) человек (по шкале ALSFRS-R 40 [36; 44] баллов), 3 (16 %) пациента были с прогрессирующим бульбарным параличом, 2 (10 %) — с первичным боковым склерозом. В группе пациентов с БАС 5 (36 %) пациентов имели бульбарную форму, 6 (43 %) — шейно-грудную и 3 (21 %) — пояснично-крестцовую форму БАС. Группу контроля составили 18 человек — 6 (33 %) мужчин и 12 (67 %) женщин, медиана возраста — 57 [55; 64] лет. Группы были сходны по возрасту ($U, p = 0,09$) и полу ($\chi^2, p = 0,19$). Активных жалоб со стороны органов дыхания пациенты не предъявляли, но при детальном расспросе в группе БДН 4 (21 %) пациента отметили затруднение дыхания в положении лежа, остановки дыхания во сне; у 3 из них выявлены клинические признаки нарушения дыхания в виде снижения экскурсии грудной клетки, затруднения вдоха в горизонтальном положении и умеренной одышки в положении лежа на спине.

В группе МГ УЗИ выполнено 24 пациентам (8 (33 %) мужчинам и 16 (67 %) женщинам), медиана возраста составила 48,5 [33,5; 62,5] года. На момент включения по классификации MGFA пациенты имели разный класс тяжести состояния: класс 1 — 5 (21 %) пациентов, класс 2a — 3 (12,3 %), класс 2b — 5 (21 %), класс 3a — 1 (4,1 %), класс 3b — 7 (29,3 %), класс 4a — 1 (4,1 %), класс 4b — 1 (4,1 %), и 1 (4,1 %) пациентка была в состоянии компенсации. Группу контроля составили 35 человек (12 (34 %) мужчин и 23 (66 %) женщины), медиана возраста — 47 [32; 57] лет. Группы были сходны по возрасту ($U, p = 0,62$) и полу ($\chi^2, p = 1,0$). Пациенты с МГ также активно жаловались со стороны органов дыхания не предъявляли, при уточняющем опросе 5 (21 %) больных отмечали затруднение дыхания, появление одышки при нагрузке, затруднение дыхания по утрам, из них у 1 пациента выявлены клинические признаки нарушения дыхания в виде увеличения частоты дыхания при нагрузке (во время разговора). Медиана частоты дыхания как у пациентов с БДН, так и у пациентов с МГ составила 17 [17,0; 17,0] дыхательных движений в минуту.

УЗ-диагностика проводилась на аппарате Philips HD11 XE (Philips, США) в положении пациента лежа на спине с использованием линейного датчика с частотой 5–12 МГц и конвексного датчика 2–5 МГц в 2D- и M-режиме. Каждое измерение проводилось троекратно, в анализ включались средние значения. Все измерения проводились при спокойном и глубоком дыхании, последнее — с целью провокации утомления.

Визуализацию и измерение дыхательной подвижности правого и левого куполов диафрагмы выполняли

из правого и левого подреберья при сканировании по среднеключичной линии в косой проекции по направлению к куполу диафрагмы (рис. 1). Измерение амплитуды движения диафрагмы проводили в М-режиме при спокойном и глубоком дыхании.

Визуализацию и измерение толщины мышечной части диафрагмы проводили в области реберной ее части при сканировании в продольной проекции по передней подмышечной линии. Измерения проводили в 2D-режиме при спокойном и глубоком дыхании (рис. 2).

Исследование дыхательной подвижности почки проводили в 2D-режиме в продольной проекции, по передней или средней подмышечной линии, неподвижно удерживая ультразвуковой датчик в выбранной позиции и наблюдая в реальном времени продольную экскурсию почки, синхронную с дыханием (рис. 3). Первый измерительный маркер устанавливали и фиксировали на мониторе в области верхнего полюса почки на высоте спокойного вдоха. Затем на выдохе изображение «замораживали» и в области верхнего полюса

почки устанавливали 2-й маркер. Расстояние между 2 маркерами соответствует дыхательной подвижности почки. Аналогичным образом проводили измерения при глубоком дыхании.

Измерение межреберного промежутка проводили по передней подмышечной линии (или среднеключичной) на уровне 6–8-го ребра линейным датчиком в 2D-режиме. Датчик устанавливали в косой проекции, перпендикулярно направлению хода костной части ребер. Для оптимизации и контроля положения датчика стремились к наименьшему расстоянию между соседними ребрами. Неподвижно удерживая УЗ-датчик в выбранной позиции, последовательно сохраняли 3 изображения: на выдохе, на спокойном и глубоком вдохе. Измерения величины межреберных промежутков проводили на «замороженных» изображениях (рис. 4).

В исследовании также применялся расчетный показатель коэффициента утолщения диафрагмы, определяющего сократительную функцию диафрагмы, — отношение толщины диафрагмы в конце спокойного вдоха к толщине диафрагмы в конце спокойного выдоха.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 10, результаты представляли

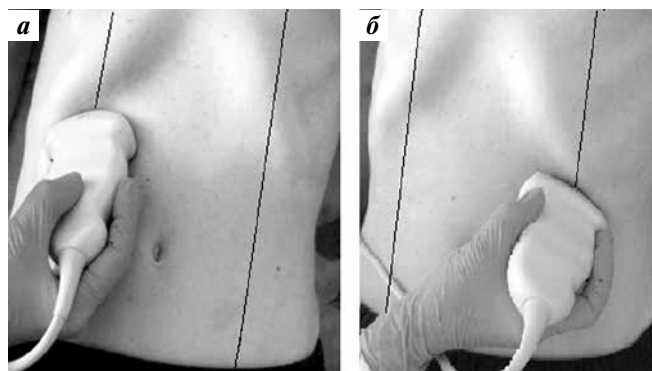


Рис. 1. Положение ультразвукового датчика при исследовании подвижности правого (а) и левого (б) куполов диафрагмы по среднеключичным линиям (указаны черными продольными линиями)

Fig. 1. The position of the ultrasound transducer when detecting the mobility of the right (a) and left (b) domes of the diaphragm along the midclavicular lines (indicated by black longitudinal lines)

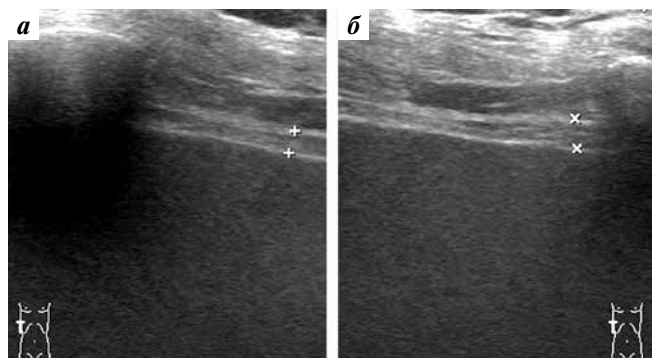


Рис. 2. Толщина диафрагмы, измеряемая по расстоянию между маркерами на выдохе (а) и на вдохе (б)

Fig. 2. The thickness of the diaphragm measured as the distance between markers on exhalation (a) and on inspiration (b)

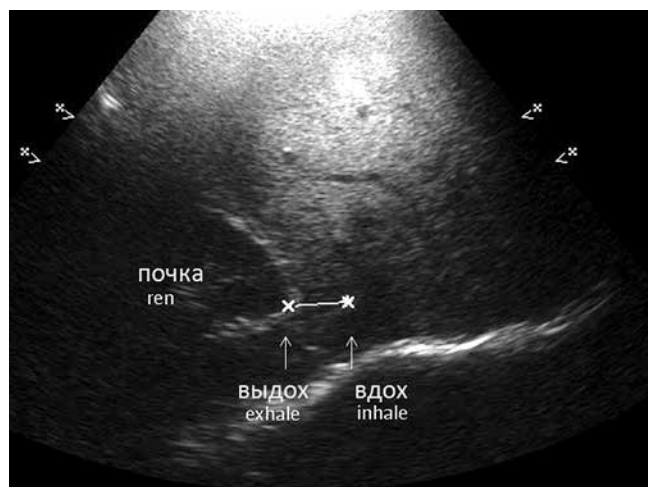


Рис. 3. Измерение дыхательной подвижности почки (пояснение в тексте)

Fig. 3. Measuring of the respiratory mobility of the kidney (explanation in the text)

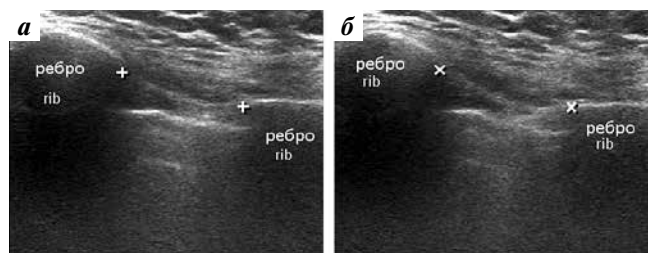


Рис. 4. Величина межреберного промежутка, измеряемая по расстоянию между маркерами на выдохе (а) и на вдохе (б)

Fig. 4. The intercostal space measured as a distance between markers on exhalation (a) and on inspiration (b)

в виде Me [LQ; UQ], сравнительный анализ выполняли с использованием критерия Манна–Уитни, различие между группами оценивали при помощи критерия χ^2 .

Результаты

При проведении исследования дыхательных мышц у пациентов с БДН и МГ по сравнению с контрольными группами выявлено значимое снижение ряда УЗ-параметров изучаемых структур (табл. 1, 2).

У пациентов с БДН по сравнению с контрольной группой выявлено статистически значимое снижение УЗ-параметров диафрагмы, величины межреберных промежутков, дыхательной подвижности почки как при спокойном, так и при глубоком дыхании ($U, p < 0,05$). Наиболее выраженными изменениями были следующие: уменьшение толщины диафрагмы в конце спокойного вдоха слева ($U, p = 0,0005$), а также в конце глубокого вдоха справа ($U, p = 0,001$) и слева ($U, p = 0,0003$); снижение амплитуды движения диафрагмы при спокойном ($U, p = 0,008$) и глубоком дыхании слева ($U, p = 0,004$); уменьшение величины межреберных промежутков в конце спокойного вдоха слева ($U, p = 0,007$), а также в конце глубокого вдоха справа ($U, p = 0,002$) и слева ($U, p = 0,002$).

При сравнении результатов УЗИ в группе пациентов с МГ значения всех параметров были ниже, чем в группе контроля. Выявлены статистически значимое снижение амплитуды движения диафрагмы при глубоком дыхании справа ($U, p = 0,04$) и уменьшение величины межреберных промежутков в конце глубокого вдоха слева ($U, p = 0,03$), а также уменьшение коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p = 0,004$).

Таким образом, в нашем исследовании были выявлены признаки функциональной несостоятельности дыхательных мышц при МГ и БДН. Эти изменения были выявлены у пациентов, дыхательные нарушения у которых сложно было заподозрить при первичном клиническом осмотре, так как активных жалоб на дыхание пациенты не предъявляли. При направленном детальном опросе жалобы со стороны органов дыхания предъявляли 21 % пациентов обеих групп, т. е. каждый 5-й пациент с БДН и МГ. «Стертые» клинические признаки нарушения дыхания были выявлены у 19 % пациентов с БДН (у каждого 5-го) и у 4,2 % пациентов с МГ (у каждого 25-го).

Обсуждение

Перечень НМБ с поражением дыхательной системы довольно обширен [1, 14–16]: БАС, прогрессирующая мышечная атрофия, спинальная мышечная атрофия, полиомиелит, синдром Гийена–Барре, полинейропатия критических состояний, односторонний или двусторонний паралич диафрагмы, болезни нервно-мышечного синапса (МГ, врожденные миастенические синдромы, ботулизм), наследственные миопатии (прогрессирующие миодистрофии, врожденные

миопатии, врожденные миодистрофии, метаболические миопатии).

Боковой амиотрофический склероз — самая частая нозология из группы БДН, является неуклонно прогрессирующим нейродегенеративным заболеванием, которое сопровождается быстрым присоединением дыхательных нарушений и изменением функции и структуры мышц, в том числе респираторных. Такие формы БДН, как прогрессирующий бульбарный паралич, первичный боковой склероз, прогрессирующая мышечная атрофия, отличаются своеобразием клинической картины и часто более медленным прогрессированием, и при этом могут трансформироваться в БАС [16–18] с развитием типичной клинической картины, в том числе с дыхательными нарушениями, которые выявляются практически у всех терминальных пациентов [19].

Миастения гравис — аутоиммунное заболевание, которое характеризуется флуктуирующей патологической мышечной утомляемостью с частыми декомпенсациями, нередко с развитием респираторных осложнений. Выделяют 2 основные формы МГ: генерализованную и глазную, которая в 2/3 случаев переходит в генерализованную [20]. В соответствии с классификацией MGFA дыхательные расстройства встречаются при любом классе тяжести генерализованной МГ [21]. И если в дебюте болезни респираторные мышцы поражены у 1–4 % пациентов, то в дальнейшем вовлечение дыхательных мышц встречается у 30–40 % пациентов с МГ [22].

Раннее обнаружение дыхательных нарушений, в том числе субклинических, у пациентов с НМБ является крайне важной задачей. Сложность диагностики респираторной дисфункции обусловлена развитием в ночное время [2, 5], а также неспецифичностью жалоб (утренние головные боли, снижение памяти и внимания и др.). Однако, несмотря на отсутствие угрожающих состояний, имеющиеся нарушения приводят к увеличению энергозатрат для обеспечения адекватной вентиляции легких [23]. Повышенная нагрузка на ослабленные мышцы неизбежно ведет к развитию хронической ДН. Происходит закономерное снижение качества сна и качества жизни пациентов и (при отсутствии адекватных мероприятий) развитие ургентных состояний.

В настоящее время имеется ряд диагностических инструментов для выявления дисфункции дыхательной мускулатуры (спирометрия, пульсоксиметрия, полиграфия и т. д.). Однако каждый метод имеет свои ограничения. Например, спирография не дает информации о дыхании в ночное время, а ночная гипоксемия при пульсоксиметрии или полисомнографии является неспецифическим признаком и может наблюдаться при болезнях крови, сердца, легких, но при этом функция дыхательных мышц может оставаться сохранной.

Таблица 1. Результаты ультразвукового исследования дыхательных мышц у пациентов с болезнью двигательного нейрона

Table 1. The results of ultrasound examination of the respiratory muscles in patients with motor neuron disease

Параметр Parameter	Пациенты с болезнью двигательного нейрона ($n = 19$), Me [LQ; UQ] Motor neuron disease patients ($n = 19$), Me [LQ; UQ]	Группа контроля ($n = 18$), Me [LQ; UQ] Control group ($n = 18$), Me [LQ; UQ]	U, p
ТД на выдохе D, см ThD on the exhale D, cm	0,18 [0,16; 0,22]	0,20 [0,18; 0,23]	0,06
ТД на выдохе S, см ThD on the exhale S, cm	0,19 [0,16; 0,20]	0,20 [0,19; 0,23]	0,01*
ТД в конце спокойного вдоха D, см ThD at the end of quiet breath D, cm	0,21 [0,18; 0,25]	0,24 [0,21; 0,32]	0,03*
ТД в конце спокойного вдоха S, см ThD at the end of quiet breath S, cm	0,21 [0,18; 0,23]	0,24 [0,23; 0,31]	0,0005*
ТД в конце глубокого вдоха D, см ThD at the end of deep breath D, cm	0,27 [0,21; 0,31]	0,32 [0,29; 0,39]	0,001*
ТД в конце глубокого вдоха S, см ThD at the end of deep breath S, cm	0,28 [0,24; 0,32]	0,36 [0,32; 0,45]	0,0003*
АДД при спокойном дыхании D, см ADM while quiet breathing D, cm	1,06 [0,60; 1,74]	1,53 [1,17; 1,84]	0,04*
АДД при спокойном дыхании S, см ADM while quiet breathing S, cm	0,97 [0,7; 1,33]	1,32 [1,22; 1,88]	0,008*
АДД при глубоком дыхании D, см ADM while deep breathing D, cm	4,3 [1,71; 5,38]	5,65 [4,11; 6,37]	0,02*
АДД при глубоком дыхании S, см ADM while deep breathing S, cm	3,06 [1,85; 4,31]	4,79 [4,17; 5,81]	0,004*
МП на выдохе D, см IcS on the exhale D, cm	1,90 [1,77; 2,13]	2,09 [2,03; 2,21]	0,02*
МП на выдохе S, см IcS on the exhale S, cm	1,90 [1,81; 2,08]	2,13 [2,06; 2,19]	0,02*
МП в конце спокойного вдоха D, см IcS at the end of quiet breath D, cm	1,97 [1,82; 2,20]	2,19 [2,14; 2,36]	0,02*
МП в конце спокойного вдоха S, см IcS at the end of quiet breath S, cm	2,04 [1,85; 2,19]	2,26 [2,19; 2,38]	0,007*
МП в конце глубокого вдоха D, см IcS at the end of deep breath D, cm	2,08 [1,96; 2,39]	2,43 [2,37; 2,57]	0,002*
МП в конце глубокого вдоха S, см IcS at the end of deep breath S, cm	2,23 [2,04; 2,46]	2,47 [2,42; 2,59]	0,002*
ДПП при спокойном дыхании D, см RMK while quiet breathing D, cm	1,14 [0,70; 1,41]	1,51 [1,32; 1,83]	0,004*
ДПП при спокойном дыхании S, см RMK while quiet breathing S, cm	0,94 [0,86; 1,11]	1,38 [1,31; 1,53]	0,0002*
ДПП при глубоком дыхании D, см RMK while deep breathing D, cm	2,71 [2,54; 4,50]	4,53 [3,69; 5,35]	0,03*
ДПП при глубоком дыхании S, см RMK while deep breathing S, cm	3,40 [1,92; 4,40]	4,22 [3,57; 4,69]	0,02*
КУД D ThRD D	1,10 [1,08; 1,20]	1,13 [1,10; 1,33]	0,11
КУД S ThRD S	1,12 [1,06; 1,16]	1,23 [1,16; 1,31]	0,002*

*Значимые различия при $p < 0,05$ (критерий Манна–Уитни). ТД – толщина диафрагмы; АДД – амплитуда движения диафрагмы; ДПП – дыхательная подвижность почки; МП – межреберный промежуток; КУД – коэффициент утолщения диафрагмы; D – справа; S – слева.

*Significant differences at $p < 0.05$ (Mann–Whitney test). ThD – thickness of the diaphragm; ADM – amplitude of the diaphragm movement; RMK – respiratory mobility of the kidneys; IcS – intercostals spaces; ThRD – thickening ratio of the diaphragm; D – right; S – left.

Таблица 2. Результаты ультразвукового исследования дыхательных мышц у пациентов с миастенией гравис

Table 2. The results of ultrasound examination of the respiratory muscles in patients with myasthenia gravis

Параметр Parameter	Пациенты с миастенией гравис (n = 24), Me [LQ; UQ] Myasthenia gravis patients (n = 24), Me [LQ; UQ]	Группа контроля (n = 35), Me [LQ; UQ] Control group (n = 35), Me [LQ; UQ]	U, p
ТД на выдохе D, см ThD on the exhale D, cm	0,18 [0,16; 0,20]	0,19 [0,17; 0,22]	0,64
ТД на выдохе S, см ThD on the exhale S, cm	0,18 [0,17; 0,21]	0,19 [0,17; 0,22]	0,56
ТД в конце спокойного вдоха D, см ThD at the end of quiet breath D, cm	0,21 [0,19; 0,24]	0,21 [0,19; 0,27]	0,63
ТД в конце спокойного вдоха S, см ThD at the end of quiet breath S, cm	0,22 [0,20; 0,25]	0,23 [0,20; 0,28]	0,31
ТД в конце глубокого вдоха D, см ThD at the end of deep breath D, cm	0,28 [0,25; 0,34]	0,31 [0,26; 0,35]	0,61
ТД в конце глубокого вдоха S, см ThD at the end of deep breath S, cm	0,30 [0,25; 0,35]	0,32 [0,28; 0,39]	0,15
АДД при спокойном дыхании D, см ADM while quiet breathing D, cm	1,24 [0,86; 1,62]	1,44 [1,11; 1,69]	0,29
АДД при спокойном дыхании S, см ADM while quiet breathing S, cm	1,30 [0,96; 1,48]	1,32 [1,12; 1,82]	0,36
АДД при глубоком дыхании D, см ADM while deep breathing D, cm	4,60 [3,24; 5,57]	5,43 [3,93; 6,36]	0,04*
АДД при глубоком дыхании S, см ADM while deep breathing S, cm	4,27 [3,29; 5,27]	4,66 [4,08; 5,73]	0,15
МП на выдохе D, см IcS on the exhale D, cm	1,86 [1,73; 2,08]	2,05 [1,88; 2,24]	0,07
МП на выдохе S, см IcS on the exhale S, cm	1,94 [1,81; 2,04]	2,09 [1,86; 2,19]	0,07
МП в конце спокойного вдоха D, см IcS at the end of quiet breath D, cm	2,07 [1,88; 2,17]	2,18 [2,01; 2,38]	0,08
МП в конце спокойного вдоха S, см IcS at the end of quiet breath S, cm	2,07 [1,93; 2,24]	2,23 [2,00; 2,38]	0,06
МП в конце глубокого вдоха D, см IcS at the end of deep breath D, cm	2,30 [2,01; 2,39]	2,42 [2,19; 2,57]	0,05
МП в конце глубокого вдоха S, см IcS at the end of deep breath S, cm	2,30 [1,15; 2,45]	2,46 [2,24; 2,59]	0,03*
ДПП при спокойном дыхании D, см RMK while quiet breathing D, cm	1,40 [1,09; 1,62]	1,44 [1,17; 1,82]	0,33
ДПП при спокойном дыхании S, см RMK while quiet breathing S, cm	1,29 [1,07; 1,74]	1,36 [1,21; 1,48]	0,99
ДПП при глубоком дыхании D, см RMK while deep breathing D, cm	3,79 [2,86; 5,15]	4,33 [3,42; 5,27]	0,28
ДПП при глубоком дыхании S, см RMK while deep breathing S, cm	3,86 [2,83; 4,93]	4,24 [3,46; 4,73]	0,47
КУД D ThRD D	1,15 [1,11; 1,24]	1,12 [1,10; 1,27]	0,94
КУД S ThRD S	1,17 [1,13; 1,18]	1,22 [1,15; 1,30]	0,004*

*Значимые различия при $p < 0,05$ (по критерию Манна–Уитни). ТД – толщина диафрагмы; АДД – амплитуда движения диафрагмы; ДПП – дыхательная подвижность почки; МП – межреберный промежуток; КУД – коэффициент утолщения диафрагмы; D – справа; S – слева.

*Significant differences at $p < 0.05$ (according to the Mann–Whitney test). ThD – thickness of the diaphragm; ADM – amplitude of the diaphragm movement; RMK – respiratory mobility of the kidneys; IcS – intercostals spaces; ThRD – thickening ratio of the diaphragm; D – right; S – left.

В последнее десятилетие большой интерес при НМБ вызывает УЗИ мышечной ткани [24–26], в том числе диафрагмы [3, 27–29], а также нервных стволов [26]. УЗИ диафрагмы активно используется специалистами разного профиля. Так, в работах А. Boussuges и соавт. [29] и А. J. Voop и соавт. [28] приведены результаты с большим числом наблюдений среди здоровых добровольцев ($n = 210$ и 150), где были представлены нормативные значения УЗ-параметров. В работе Е. Di Nino и соавт. [30] исследована толщина диафрагмы и доказано значение параметра утолщения диафрагмы как предиктора успешности экстубации у реанимационных пациентов. Систематизация методологических аспектов УЗИ диафрагмы была отражена в обзоре Р. V. Santana и соавт. [27]. Одним из простых и удобных расчетных показателей сократительной способности диафрагмы в настоящее время является коэффициент утолщения диафрагмы, который используется в качестве одного из предикторов декомпенсации и необходимости аппаратной респираторной поддержки. Коэффициент утолщения диафрагмы рассматривается как одна из независимых переменных при прогнозе перевода пациента на искусственную вентиляцию легких при тяжелом течении коронавирусной инфекции [31].

В нашем исследовании была выявлена значимость снижения ряда параметров, отражающих функцию диафрагмы: ее толщины, амплитуды движения при спокойном и глубоком дыхании и коэффициента утолщения диафрагмы (табл. 1, 2) у пациентов с МГ и БДН по сравнению с контролем. При БДН уменьшение толщины диафрагмы больше выражено на вдохе, чем на выдохе, что указывает на большее вовлечение/слабость инспираторных мышц, чем экспираторных, вследствие большего усилия, необходимого для активного вдоха. При глубоком дыхании нарушения выражены больше, чем при спокойном, в связи с возрастанием нагрузки на дыхательные мышцы при увеличении глубины вдоха. Снижение коэффициента утолщения диафрагмы ($U, p = 0,002$ слева), вероятно, обусловлено развивающейся атрофией и слабостью дыхательной мускулатуры. Разницу УЗ-параметров справа и слева можно объяснить асимметрией поражения сегментарных мотонейронов при БДН.

У пациентов с МГ проявления ДН имели латентный характер преимущественно при глубоком дыхании (в виде снижения амплитуды движения диафрагмы справа ($U, p = 0,04$) и уменьшения величины межреберных промежутков в конце глубокого вдоха слева ($U, p = 0,03$)). Уменьшение коэффициента утолщения диафрагмы слева ($U, p = 0,004$) обусловлено снижением толщины диафрагмы в конце спокойного вдоха, которое можно объяснить патологической мышечной утомляемостью. Выявленное различие УЗ-параметров справа/слева требует дальнейшего уточнения.

Несмотря на повышенное внимание к изучению состояния диафрагмы, работы, посвященные изучению

других респираторных мышц, единичны. Тем не менее польза исследования межреберных промежутков была показана М. Dres и соавт. на примере изучения парастернальных промежутков как критерия эффективности отлучения от искусственной вентиляции легких [32], а Р. Wallbridge и соавт. установили связь между состоянием парастернальных межреберных промежутков и показателями спирометрии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких [33]. В работе Р. Yoshida и соавт. представлен анализ утолщения межреберных мышц при измерении данного параметра по разным анатомическим ориентирам (по передней, боковой и задней поверхностям грудной клетки) у 12 здоровых некурящих добровольцев при спокойном и глубоком дыхании [34]. Что касается нашего исследования, было выявлено значимое уменьшение величины межреберных промежутков у пациентов с БДН и МГ.

Дыхательная подвижность почки представляет особый интерес в клинической практике в связи с доступностью УЗИ. Подвижность почки имеет тесную корреляцию с дыханием по 3 осям: при вдохе почка смещается каудально, вентрально и кнаружи [35]. Данный показатель учитывается при планировании лучевой терапии с целью уменьшения воздействия радиации на здоровые ткани [35] и полезен для получения более полной клинко-инструментальной картины состояния функции дыхания при НМБ.

Например, в нашем исследовании было получено значимое снижение дыхательной подвижности почек при БДН как при спокойном, так и при глубоком дыхании с 2 сторон. При спокойном дыхании эти изменения были выражены больше, чем при глубоком: $U, p = 0,002$ против $U, p = 0,03$ (справа) и $U, p = 0,0004$ против $0,02$ (слева). Такие неочевидные изменения, возможно, обусловлены особенностями трехосного движения почки во время спокойного и глубокого дыхания, что требует дальнейшего анализа, поскольку в данном исследовании изучалось только смещение верхнего полюса почки в 1 плоскости. Следует отметить, что, по нашим данным, изменения УЗ-параметров более значимы у пациентов с прогрессирующим нейродегенеративным процессом при БДН по сравнению с МГ.

В настоящее время сложность выявления субклинической ДН обусловлена рядом причин: дисфункция диафрагмы имеет неспецифические проявления, в связи с чем часто недооценивается [27, 36, 37]; повреждение одного из куполов диафрагмы клинически не проявляется, если нет сопутствующей легочной патологии [27, 36]; имеющиеся данные не структурированы; отсутствует единый универсальный диагностический подход, что обуславливает разнородность данных [27].

Выявленная клинко-инструментальная диссоциация демонстрирует необходимость превентивного исследования функции дыхания у амбулаторных пациентов с МГ и БДН.

Выводы

В исследовании установлены статистически значимые изменения УЗ-параметров респираторных мышц у пациентов с МГ и БДН: уменьшение показателей подвижности диафрагмы, межреберных промежутков, дыхательной подвижности почек и коэффициента утолщения диафрагмы, что демонстрирует латентную дыхательную дисфункцию даже при стабильном состоянии больного. УЗИ обладает рядом неоспоримых преимуществ, таких как неинвазивность, доступность, воспроизводимость, отсутствие ионизи-

рующего излучения и др. [27]. Тем не менее данный метод имеет ряд существенных ограничений: существуют сложности исследования левого купола диафрагмы (одной из причин является малое УЗ-окно селезенки), наблюдается зависимость достоверности исследования от адекватности выполнения маневров пациентом, а также влияние на результат состояния органов брюшной полости [27]. С учетом всего перечисленного разработка методики УЗИ дыхательных мышц требует взвешенного подхода, дальнейшего изучения и анализа результатов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Ambrosino N., Carpenè N., Gherardi M. Chronic respiratory care for neuromuscular diseases in adults. *Eur Respir J* 2009;34(2): 444–51. DOI: 10.1183/09031936.00182208
- Albdewi M.A., Liistro G., El Tahry R. Sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Sleep Breath* 2017;22(2):277–86. DOI: 10.1007/s11325-017-1538-x
- Faysoil A., Behin A., Ogna A. et al. Diaphragm: pathophysiology and ultrasound imaging in neuromuscular disorders. *J Neuromusc Dis* 2018;5(1):1–10. DOI: 10.3233/JND-170276
- Mead J., Loring S.H. Analysis of volume displacement and length changes of the diaphragm during breathing. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1982;53(3):750–5. DOI: 10.1152/jappl.1982.53.3.750
- Aboussouan L.S., Mireles-Cabodevila E. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges. *Chest* 2017;152(4):880–92. DOI: 10.1016/j.chest.2017.03.023
- Tabachnik E., Muller N.L., Bryan A.C., Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1981;51(3):557–64. DOI: 10.1152/jappl.1981.51.3.557
- Сатишур О.Е. Механическая вентиляция легких. Москва: Медицинская литература, 2006. 352 с.
Satishur O.E. Mechanical ventilation. Moscow: Medical literature, 2006. 352 p. (In Russ.)
- Harlaar L., Ciet P., Ploeg A. et al. Imaging of respiratory muscles in neuromuscular disease: A review. *Neuromuscul Disord* 2018;28(3):246–56. DOI: 10.1016/j.nmd.2017.11.010
- Bhat S., Gupta D., Chokroverty S. Sleep disorders in neuromuscular diseases. *Neurol Clin* 2012;30(4):1359–87. DOI: 10.1016/j.ncl.2012.08.010
- Hilbert J. Sleep-disordered breathing in neuromuscular and chest wall diseases. *Clin Chest Med* 2018;39(2):309–24. DOI: 10.1016/j.ccm.2018.01.009
- Brooks B.R., Miller R.G., Swash M. et al. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases. *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2000;1:293–9. DOI: 10.1080/146608200300079536
- Carvalho M., Dengler R., Eisen A. et al. Electrodiagnostic criteria for diagnosis of ALS. *Clin Neurophys* 2008;119(3):497–503. DOI: 10.1016/j.clinph.2007.09.143
- Гусев Е.И., Гехт А.Б. Клинические рекомендации по диагностике и лечению миастении. Москва, 2013. 29 с.
Gusev E.I., Gekht A.B. Clinical recommendations for the diagnosis and treatment of myasthenia gravis. Moscow, 2013. 29 p. (In Russ.)
- Racca F., Del Sorbo L., Mongini T. et al. Respiratory management of acute respiratory failure in neuromuscular diseases. *Minerva Anesthesiol* 2010;76(1):51–62.
- Shah N.M., Murphy P.B., Kaltsakas G. The adult multidisciplinary respiratory neuromuscular clinic. *Breathe* 2020;16(3):1–13. DOI: 10.1183/20734735.0121-2020
- Carvalho M., Scotto M., Swash M. Clinical patterns in progressive muscular atrophy (PMA): A prospective study. *Amyotroph Lateral Scler* 2007;8(5):296–9. DOI: 10.1080/17482960701452902
- Karam C., Scelsa S., Macgowan D. The clinical course of progressive bulbar palsy. *Amyotroph Lateral Scler* 2010;11(4):364–8. DOI: 10.3109/17482960903513159
- Statland J., Barohn R., Dimachkie M. et al. Primary lateral sclerosis. *Neurol Clin* 2015;33(4):749–60. DOI: 10.1016/j.ncl.2015.07.007
- Niedermeyer S., Murn M., Choi Ph. Respiratory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 2019;155(2):401–8. DOI: 10.1016/j.chest.2018.06.035
- Barton J., Fouladvand M. Ocular aspects of myasthenia gravis. *Semin Neurol* 2000;20(1):7–20. DOI: 10.1055/s-2000-6829
- Jaretski A., Barohn R., Ernstoff R. et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 2000;12;55(1):16–23. DOI: 10.1212/wnl.55.1.16
- Oliveira E., Nacif F., Pereira N. et al. Sleep disorders in patients with myasthenia gravis: a systematic review. *J Phys Ther Sci* 2015;27(6):2013–8. DOI: 10.1589/jpts.27.2013
- McCormy M.A., Kim H.R., Wright N.C. et al. Energy expenditure, physical activity, and body composition of ambulatory adults with hereditary neuromuscular disease. *Am J Clin Nutr* 1998;67(6):1162–9. DOI: 10.1093/ajcn/67.6.1162
- Рущкевич Ю.Н., Забродец Г.В., Лихачев С.А. Ультразвуковая визуализация мышц в диагностике бокового амиотрофического склероза. *Нервно-мышечные болезни* 2014;(1):30–6. DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-30-36
Rushkevich Yu.N., Zabrodets G.V., Likhachev S.A. Muscle ultrasound imaging in the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2014;(1): 30–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2014-0-1-30-36
- Неклюдова Г.В., Авдеев С.Н. Возможности ультразвукового исследования диафрагмы. *Терапевтический архив* 2019;91(3): 86–92. DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129
Nekludova G.V., Avdeev S.N. Possibilities of ultrasound research of the diaphragm. *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive* 2019;91(3):86–92. (In Russ.). DOI: 10.26442/00403660.2019.03.000129
- Мансурова А.В., Чечеткин А.О., Супонева Н.А. и др. Возможности ультразвукового исследования в диагностике и дифференциальной диагностике бокового амиотрофического склероза: обзор литературы. *Нервно-мышечные болезни* 2022;12(1):21–8. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28
Mansurova A.V., Chechetkin A.O., Suponeva N.A. et al. Possibilities of ultrasound in the diagnosis and differential diagnosis

- of amyotrophic lateral sclerosis: a literature review. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(1):21–8. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-1-21-28
27. Santana P.V., Cardenas L.Z. Diaphragmatic ultrasound: a review of its methodological aspects and clinical uses. *J Bras Pneumol* 2020;46(6). DOI: 10.36416/1806-3756/e20200064
 28. Boon A.J., Harper C.J., Ghahfarokhi L.S. et al. Two-dimensional ultrasound imaging of the diaphragm: Quantitative values in normal subjects. *Muscle Nerve* 2013;47(6):884–9. DOI: 10.1002/mus.23702
 29. Boussuges A., Gole Y., Blanc P. Diaphragmatic motion studied by M-mode ultrasonography. *Chest* 2009;135(2):391–400. DOI: 10.1378/chest.08-1541
 30. Di Nino E., Gartman E.J., Sethi J.M., McCool F.D. Diaphragm ultrasound as a predictor of successful extubation from mechanical ventilation. *Thorax* 2013;69(5):431–5. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2013-204111
 31. Яковлев А.Ю., Певнев А.А., Белоус М.С. и др. Показатели функции диафрагмы у пациентов с COVID-19 тяжелого течения. *Общая реаниматология* 2022;18(1):17–22. DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-17-22
 32. Yakovlev A.Yu., Pevnev A.A., Belous M.S. et al. Diaphragm function parameters in patients with severe COVID-19. *Obshchaya reanimatologiya = General Reanimatology* 2022;18(1):17–22. (In Russ.). DOI: 10.15360/1813-9779-2022-1-17-22
 33. Dres M., Dubé B., Goligher E. et al. Usefulness of parasternal intercostal muscle ultrasound during weaning from mechanical ventilation. *Anesthesiology* 2020;132(5):1114–25. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003191
 34. Wallbridge P., Parry S., Das S. et al. Parasternal intercostal muscle ultrasound in chronic obstructive pulmonary disease correlates with spirometric severity. *Sci Rep* 2018;8(1):15274. DOI: 10.1038/s41598-018-33666-7
 35. Yoshida R., Tomita K., Kawamura K. et al. Measurement of intercostal muscle thickness with ultrasound imaging during maximal breathing. *J Phys Ther Sci* 2019;31(4):340–3. DOI: 10.1589/jpts.31.340
 36. Yamashita H., Yamashita M., Futaguchi M. et al. Individually wide range of renal motion evaluated by four-dimensional computed tomography. *Springerplus* 2014;7:3131. DOI: 10.1186/2193-1801-3-131
 37. McCool F.D., Tzelepis G.E. Dysfunction of the diaphragm. *New Eng J Med* 2012;366(10):932–42. DOI: 10.1056/NEJMra1007236
 38. Sarwal A., Walker F., Cartwright M. Neuromuscular ultrasound for evaluation of the diaphragm. *Muscle Nerve* 2013;47(3):319–29. DOI: 10.1002/mus.23671

Вклад авторов

Ю.Н. Рушкевич: разработка научной гипотезы, разработка дизайна исследования, обзор публикаций по теме, редактирование текста статьи;

О.В. Галиевская: написание текста статьи, обзор публикаций по теме, сбор и анализ материалов;

Н.И. Черненко: разработка протокола исследования, выполнение ультразвукового исследования;

С.А. Лихачев: редактирование текста статьи.

Authors' contributions

Yu.N. Rushkevich: development of the scientific hypothesis, development of research design, reviewing of publications of the article's theme, article editing;

O.V. Galievskaya: article writing, reviewing of publications of the article's theme, collection and analysis of materials;

N.I. Chernenko: development of a study protocol, ultrasound examination;

S.A. Likhachev: article editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

Ю.Н. Рушкевич / Yu.N. Rushkevich: <https://orcid.org/0000-0002-2529-8005>

О.В. Галиевская / O.V. Galievskaya: <https://orcid.org/0000-0001-9040-5535>

С.А. Лихачев / S.A. Likhachev: <https://orcid.org/0000-0002-6019-042X>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Funding. The study was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ГУ «Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии» Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 1 от 19.09.2019). Все пациенты или их законные представители подписали информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных.

Compliance with the rights of patients and the rules of bioethics. The study protocol was approved by the biomedical ethics committee of the Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Ministry of Health of the Republic of Belarus (protocol No. 1 dated 19.09.2019). All patients or their legal representatives signed an informed consent to participate in the study and publish the data.

Статья поступила: 07.10.2022. **Принята к публикации:** 07.11.2022.

Article submitted: 07.10.2022. **Accepted for publication:** 07.11.2022.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-56-72



Новая мутация в гене *TYMP*: клинико-морфологическая характеристика пациента с синдромом MNGIE

С.Н. Бардаков¹, И.С. Лимаев², А.М. Емелин², В. Никитин², Е.В. Пресняков², С.А. Курбатов³,
П.Г. Цыганкова⁴, В.А. Царгуш⁵, И.А. Чекмарева⁶, Е.В. Колмакова², Н.В. Бакулина², Р.В. Деев^{2, 7}

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191123 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³Научно-исследовательский институт экспериментальной биологии и медицины ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко»; Россия, 394622 Воронеж, ул. Студенческая, 10;

⁴Лаборатория наследственных болезней обмена веществ ФБГНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1;

⁶ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России; Россия, 115093 Москва, ул. Большая Серпуховская, 27;

⁷Институт стволовых клеток человека; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков epistaxis@mail.ru

Синдром митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломииопатии – редкое (1–9:1000 000, Orphanet, 2021) генетическое мультисистемное заболевание, обусловленное мутациями в ядерном гене *TYMP*, кодирующем фермент тимидинфосфорилазу.

Представлены данные 13-летнего наблюдения пациентки Д., 40 лет, с синдромом митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломииопатии, связанным с ранее не описанной миссенс-заменой с.1301G>T (p.Gly434Val) в гене *TYMP*. Диагноз синдрома митохондриальной нейрогастроинтестинальной энцефаломииопатии был поставлен на основании клинических проявлений (дисфункция желудочно-кишечного тракта, кахексия, блефароптоз, офтальмопарез, периферическая полинейропатия и лейкоэнцефалопатия), результатов электронейромиографии (демиелинизация с вторичной аксонопатией), а также повышения уровня дигидротимина в сыворотке крови при нормальных уровнях тимидина и дезоксиуридина. Патогистологическое исследование выявило атрофию продольного (наружного) мышечного слоя тонкой и толстой кишок и значимое уменьшение количества CD117+-клеток (телоцитов), поражение скелетных мышц смешанного характера с преобладанием миогенного паттерна, а также деструкцию миелиновых оболочек периферических нервов. Исследование S100-положительных вегетативных образований кишечной стенки не выявило патологических изменений. При гистохимическом исследовании не были обнаружены «рваные красные волокна», характерные для митохондриопатий. Трансмиссионная электронная микроскопия продемонстрировала наличие полиморфизма митохондрий кардиомиоцитов и мегаломитохондрий лейомиоцитов кишечника.

Ключевые слова: митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломииопатия, MNGIE, *TYMP*, телоциты, CD117, S100

Для цитирования: Бардаков С.Н., Лимаев И.С., Емелин А.М. и др. Новая мутация в гене *TYMP*: клинико-морфологическая характеристика пациента с синдромом MNGIE. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):56–72. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-56-72

A new mutation in the *TYMP*-gene: clinical and morphological characteristics of a patient with MNGIE syndrome

S.N. Bardakov¹, I.S. Limaev², A.M. Emelin², V. Nikitins², E.V. Presnyakov², S.A. Kurbatov³, P.G. Tsygankova⁴, V.A. Tsargush⁵,
I.A. Chekmareva⁶, E.V. Kolmakova², N.V. Bakulina², R.V. Deev^{2, 7}

- ¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;
²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191123, Russia;
³Scientific Research Institute of Experimental Biology and Medicine, Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko; 10 Studencheskaya St., Voronezh 394622, Russia;
⁴Laboratory of Hereditary Metabolic Diseases of the Medical Genetic Research Center named after acad. N.P. Bochkov; 1 Moskvorechye St., Moscow 115478, Russia;
⁵Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health; Build. 1, 24 Petrovka St., Moscow 127051, Russia;
⁶National Medical Research Center for Surgery named after A.V. Vishnevsky, Ministry of Health of Russia; 27 Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow 115093, Russia;
⁷Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

Contacts: Sergey Nikolaevich Bardakov epistaxis@mail.ru

Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is an extremely rare (1–9:1 000 000, Orphanet, 2021) multi-system genetic disease caused by mutations in the *TYMP* gene encoding the enzyme thymidine phosphorylase. The article presents the data of a thirteen-year survey on 40-year-old patient D. with clinical manifestations of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome associated with the previously undescribed missense mutation c.1301G>T (p.Gly434Val) of the *TYMP* gene. Detailed clinical picture (gastrointestinal dysfunction, cachexia, blepharoptosis, ophthalmoparesis, peripheral polyneuropathy and leukoaraiosis), electroneuromyography data (demyelination with secondary axonopathy), high blood serum level of dihydrothymine together with normal levels of thymidine and deoxyuridine made it possible to verify the diagnosis. Histopathological examination revealed atrophy of the longitudinal (outer) muscle layer of the small and large intestines and a significant decrease in the number of CD117+ cells (telocytes), signs of damage to the striated skeletal muscles of a mixed nature with a predominance of the myogenic pattern, as well the destruction of the myelin sheaths of peripheral nerves. Histochemical examination did not reveal “ragged red fibers” characteristic of mitochondrial pathology. Transmission electron microscopy demonstrated the presence of megalomitochondria in the myocardium.

Keywords: mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE, *TYMP*, telocytes, CD117, S100

For citation: Bardakov S.N., Limaev I.S., Emelin A.M. et al. A new mutation in the *TYMP*-gene: clinical and morphological characteristics of a patient with MNGIE syndrome. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4): 56–72. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-56-72

Митохондриальная нейрогастроинтестинальная энцефаломияпатия (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy, MNGIE; OMIM: 603041) – редкое (1–9:1 000 000, Orphanet, 2021) аутосомно-рецессивное митохондриальное метаболическое заболевание, характеризующееся дефицитом тимидинфосфорилазы (ТФ) вследствие мутаций в гене *TYMP* ядерной ДНК [1, 2]. Также описаны единичные случаи MNGIE, ассоциированные с мутациями в генах *RRM2B*, *POLG* [3]. Цитоплазматический фермент ТФ катализирует реакцию фосфорилирования тимидина и дезоксиуридина в соответствующие им азотистые основания: тимин и урацил. Мутации *TYMP* приводят к повышению уровня тимидина и дезоксиуридина при относительном дефиците дезоксицитидина в цитоплазме клеток и матриксе митохондрий, что вызывает дисбаланс в пулах дезоксирибонуклеозидтрифосфатов, необходимых для репликации митохондриальной ДНК (мтДНК). Это, в свою очередь, приводит к накоплению качественных (вторичные точечные мутации, делеции и дупликации) и количественных (истощение) дефектов последней [4–7]. Схема патогенеза MNGIE предложена Y. Nishigaki и соавт. (2003), которые впервые сообщили о множественных точечных мутациях мтДНК при аутосомных митохондриальных болезнях. Иден-

тифицировано 38 различных мутаций мтДНК в аутопсийном тканевом материале, лейкоцитах периферической крови и культивируемых фибробластах кожи 13 пациентов с MNGIE из разных этнических групп [8]. Гипотеза была подтверждена при культивации клеток HeLa в среде с добавлением 50 μM тимидина в течение 8 мес и обнаружении множественных делеций мтДНК методом саузерн-блоттинга и полимеразной цепной реакции [9].

В мире выявлено около 200 пациентов с MNGIE [4], из них в России документирован 1 случай [10]. Заболевание манифестирует в возрасте от 5 мес до 50 лет и старше, но, как правило, первые симптомы появляются до 20 лет [11]. Медиана выживаемости составляет 37 лет [5].

Верификация MNGIE на раннем этапе возможна при широкой осведомленности специалистов терапевтического и хирургического профилей о полиморфной клинической картине болезни.

Цель публикации – представить клинко-инструментальные и патоморфологические особенности синдрома MNGIE у пациентки 40 лет с новой миссенс-заменой в гене *TYMP*.

Обследование включало клинко-неврологический осмотр, электронейромиографию (ЭНМГ), магнитно-

резонансную томографию (МРТ) всего тела (Philips Ingenia 1,5 Т с применением импульсных последовательностей T1, T1 Gd+, T2, FLAIR), секвенирование гена *TYMP* по Сэнгеру; общий, биохимический анализ крови и ликвора; общий, биохимический анализ мочи; определение пуринов и пиримидинов в крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; посмертное патогистологическое исследование скелетных мышц, сердца, тонкой и толстой кишок, печени, периферических нервов (окрашивание гематоксилином и эозином, по Маллори, трихромом Гомори; иммуногистохимические (ИГХ) реакции с антителами к CD117+ и S100 — маркерами для визуализации интерстициальных клеток Кахала и/или телочитов, а также нейроглиальных клеток соответственно; трансмиссионная электронная микроскопия (ТЭМ), полутонкие срезы, окрашенные толудиновым синим); исследование РНК из фибробластов кожи пациентки *in vitro*; посмертное патогистологическое исследование тонкой и толстой кишок пациентки без MNGIE (контроль, женщина 37 лет; ИГХ-реакции с антителами к CD117+ и S100). Все исследования проводились после подписания пациенткой добровольного информированного согласия.

Клинический случай

Пробанд — женщина 40 лет, рожденная от 2-й беременности на сроке 38 нед, от клинически здоровых русских родителей. Генеалогический анамнез: 1 беременность, роды в 32 года, сын 8 лет, клинически здоров. В семейном анамнезе нет указаний на нервно-мышечные и желудочно-кишечные болезни.

В детстве и юношеском возрасте физическое и психомоторное развитие — без особенностей. С 16 лет отмечила постепенное снижение массы тела без очевидных нарушений пищевого поведения или заболеваний желудочно-кишечного тракта. С 27 лет — спастические абдоминальные боли, метеоризм, эпизоды тошноты и рвоты после физической нагрузки и в ночное время. Состояние было расценено как следствие идиопатического стеноза чревного ствола, в связи с чем проведено стентирование с последующим полным регрессом абдоминального болевого синдрома. В последующие 8 лет продолжалось снижение массы тела.

В 35 лет появились крампи, слабость в бедрах и разгибателях левого голеностопного сустава (степпаж), снижение чувствительности в стопах, а также впервые выявлено снижение слуха.

В 36 лет диагностирована хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП) на основании данных ЭНМГ (умеренная демиелинизация моторных и сенсорных волокон нервов рук; легкое аксональное поражение моторных волокон большеберцовых и малоберцовых нервов) и анализа ликвора (уровень белка 0,867 г/л; цитоз 5/3, лимфоциты). Антитела к ганглиозидам, цитоплазме нейтрофилов, боррелиям, а также

антинуклеарный фактор и экстрагируемый антинуклеарный антиген не выявлены. Начата комплексная терапия, включавшая витамины группы В, α-липоевую кислоту (600 мг/сут), преднизолон 1 мг/кг массы тела (*per os* 45 мг ежедневно), на фоне которой уменьшились степпаж и выраженность чувствительных расстройств, но при этом рецидивировала абдоминальная боль, появились диарея, рвота, прогрессировало снижение массы тела, что интерпретировано как побочный эффект глюкокортикостероидов (ГКС).

В 37 лет в связи с развитием мышечной слабости в дистальных отделах верхних конечностей терапия ГКС дополнена 5 процедурами мембранного плазмафереза (по 20—25 % объема циркулирующей плазмы), что сопровождалось улучшением только двигательной функции левой стопы до 4 баллов по MRC. Начато постепенное снижение дозы ГКС до полной отмены.

В 38 лет после физической нагрузки развились двусторонний парез разгибателей стоп до 3 баллов и умеренные атрофии икроножных мышц; возобновлен прием метилпреднизолона 16 мг/сут. На этом фоне усилились абдоминальный болевой синдром, диарея и метеоризм. Спустя месяц внезапно развились эпизод понижения уровня сознания до сопора (9 баллов по шкале FOUR) и тахикардия до 130 уд/мин. В течение 3 сут уровень сознания восстановился на фоне метаболической и антиоксидантной терапии. Второй курс плазмафереза (5 операций объемом 20—25 % объема циркулирующей плазмы) — без клинического эффекта. При повторной ЭНМГ в руках выявлены умеренное снижение скорости проведения по локтевым и срединным нервам (на 42—45 %), снижение амплитуд сенсорных ответов по локтевым нервам на 80—84 % при отсутствии ответов срединных нервов, моторных и сенсорных волокон нижних конечностей по полиневритическому типу. Ретроспективный анализ данных ЭНМГ выявил отсутствие характерной для ХВДП дисперсии проксимальных и дистальных М-волн (рис. 1).

В дальнейшем в связи с устойчивым прогрессированием дистальной мышечной слабости и чувствительных расстройств доза метилпреднизолона повышалась до 16—48 мг/сут без значимого эффекта, с последующим снижением.

С 38 лет у пациентки выявлена аменорея, что в совокупности со снижением уровней лютеинизирующего гормона (0,73 мМЕ/мл), фолликулостимулирующего гормона (1,17 мМЕ/мл) и эстрадиола (37,21 пг/мл) в сыворотке крови и отсутствием волос в подмышечных впадинах и паховой области позволило установить гипогонадотропный гипогонадизм. Уровни пролактина (6,21 нг/мл) и прогестерона (6,30 нмоль/л) соответствовали нижней границе нормы.

В 39 лет отмечено усиление перистальтики, снижение массы тела до 42—43 кг (рост 170 см). Фиброколоноскопия выявила признаки хронического колита. Задержка пассажа сульфата бария в желудке и преимущественно в раздутых петлях толстой кишки с уровнем жидкости

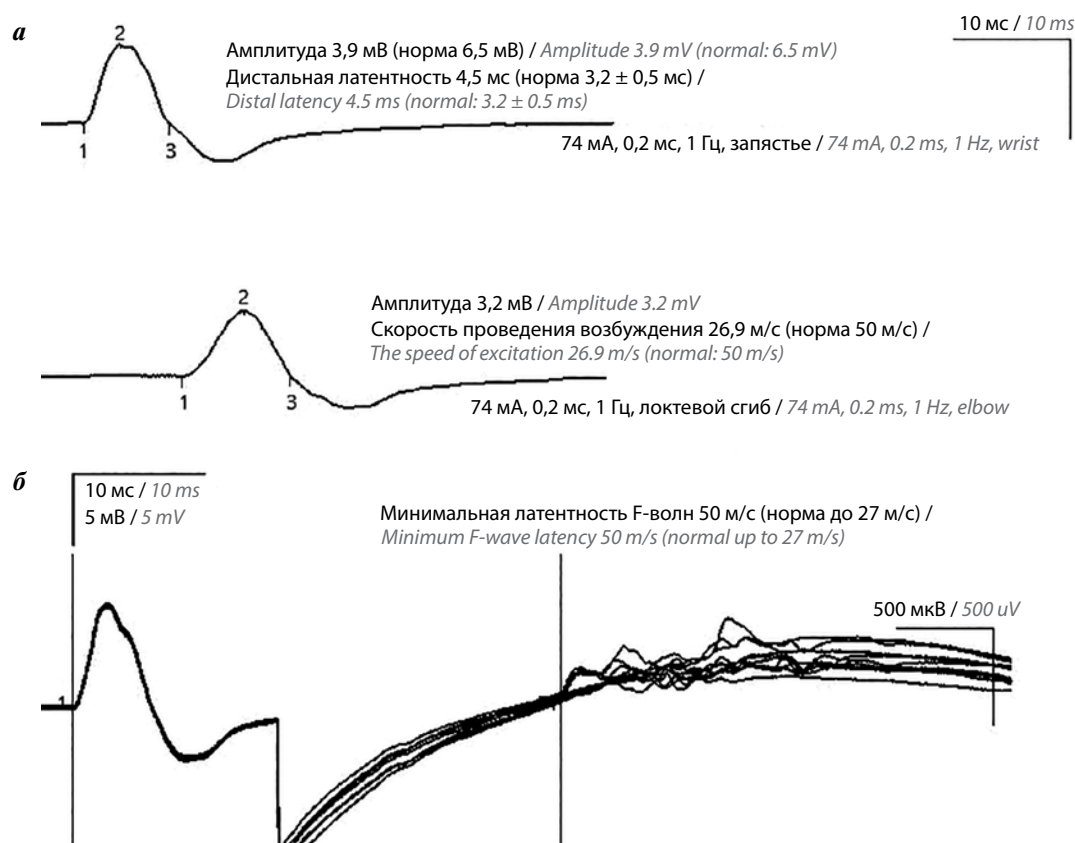


Рис. 1. Анализ формы М-волн: а — М-волна правого локтевого нерва на уровне запястья снижена на 60 %; дистальная латентность увеличена на 18 %, форма М-волн не изменена; скорость проведения снижена на 46 %; б — минимальная латентность F-волн увеличена на 46 %

Fig. 1. Analysis of the form of M-waves: а — right ulnar nerve CMAP at the wrist level is reduced by 60 %; distal latency increased by 18 %, the shape of the CMAP is not changed; conduction velocity is reduced by 46 %; б — minimal F-wave latency is increased by 46 %

подтвердила снижение моторики желудочно-кишечного тракта. Диагностирован синдром портальной гипертензии, осложненный асцитом, спленомегалией и анемическим синдромом. Биопсия печени выявила крупнокапельный стеатоз с умеренно выраженным лобулярным и перипортальным фиброзом. На фоне назначения диуретиков (фуросемида и спиронолактона) тугоухость прогрессировала до IV степени в течение нескольких месяцев. Выполнена левосторонняя гемитиреоидэктомия по поводу аденокарциномы щитовидной железы (В-клеточная микрокарцинома (0,8 см) солидного и фолликулярного строения). В послеоперационном периоде — транзиторный острый вялый тетрапарез с задержкой мочеиспускания. Выполнена МРТ головного мозга (рис. 2).

В возрасте 40 лет пациентка осмотрена нами, неврологический статус представлен в табл. 1. На основании клинико-инструментальных данных предложен диагноз митохондриальной патологии в рамках MNGIE. Образец венозной крови направлен на молекулярно-генетическое исследование. В процессе ожидания генетического анализа проведены инструментальные исследования для уточнения особенностей данного случая MNGIE.

При МРТ всего тела обнаружено неоднородное повышение интенсивности МР-сигнала на T2-взвешенных

изображениях и STIR от паравerteбральных мягких тканей (m. erector spinae, m. transversospinalis) на уровне L2—S2 сегментов, m. vastus lateralis, m. vastus medialis, m. vastus intermedius, m. rectus femoris, m. adductor brevis и m. obturatorius externus обеих бедер, а также от всех мышц голени за счет умеренных диффузных отековых изменений. Визуализируются двусторонние умеренные отековые изменения межфасциальных пространств и подкожной жировой клетчатки бедер и голени. В брюшной полости и полости малого таза определяется повышенное количество свободной жидкости (рис. 3).

В этот же период развился эпизод понижения уровня сознания до сопора — комы I степени (9—7 баллов по FOUR), сопровождавшийся насильственными движениями в левых конечностях, с гипотензией 90/60 мм рт. ст. и тахикардией до 100 уд/мин. Выполнена компьютерная томография головного мозга, диагностирована транзиторная ишемическая атака. Выявлен острый тетрапарез до 4 баллов с низким тонусом. Проведена сосудистая, антиоксидантная терапия; назначен преднизолон (внутривенно 50 мг). На 3-и сутки сознание ясное, сохраняются дизартрия и парез до 4 баллов в руках и 3 баллов в ногах, с низким тонусом. На 4-е сутки отмечено нарастание мышечной силы, при этом наблюдались диарея 2—4 раза в сутки, тошнота и рвота.

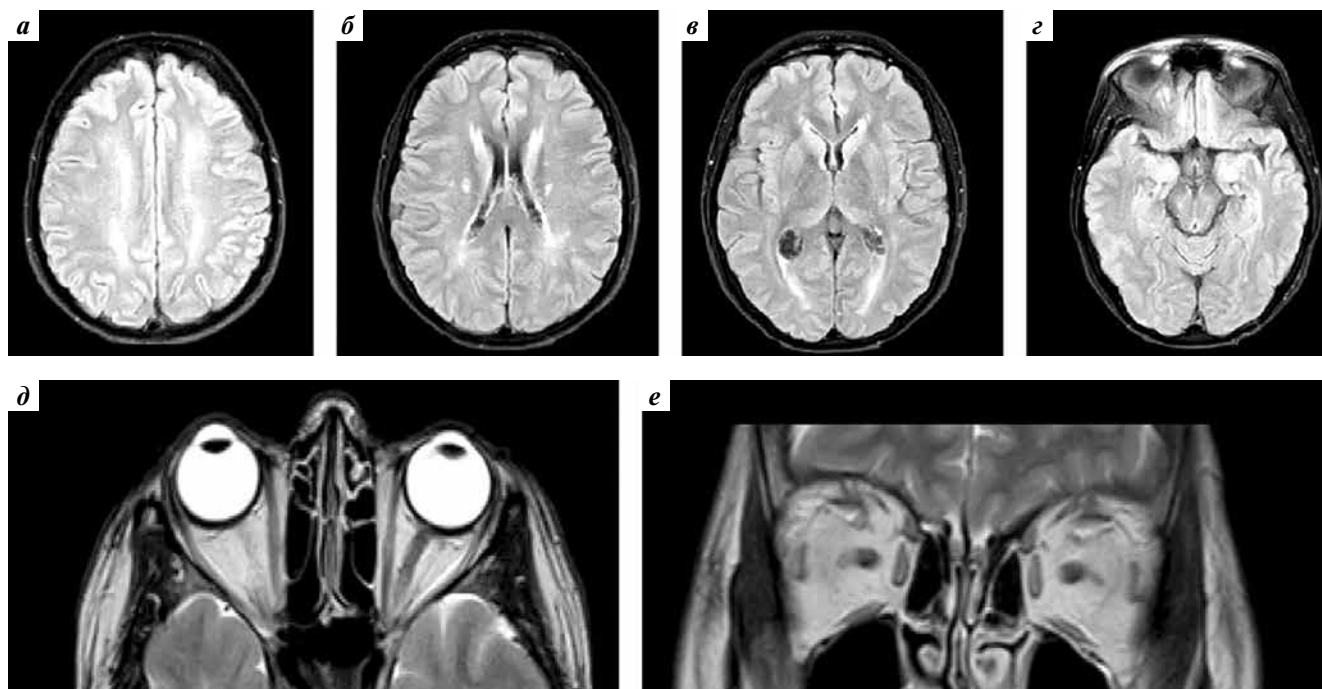


Рис. 2. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (FLAIR): а — суправентрикулярный уровень; б — уровень боковых желудочков; в — уровень подкорковых ганглиев; г — уровень среднего мозга; д, е — МРТ глазниц (T2-взвешенные изображения (T2-ВИ)): наружные прямые мышцы глаз истончены до 2,3–2,5 мм. Многочисленные очаги глиоза с нечеткими неровными контурами, гиперинтенсивные на T2-ВИ, FLAIR и изо-/гипоинтенсивные на T1-ВИ, диаметром от 0,2 до 0,8 см, расположенные в белом веществе лобных и теменных долей, субкортикально и паравентрикулярно. Боковые желудочки мозга окружены зоной умеренной лейкоэнцефалопатии. Субарахноидальные пространства умеренно расширены по конвексимальной поверхности лобных и теменных долей

Fig. 2. Brain magnetic resonance imaging (FLAIR): а — supraventricular level; б — lateral ventricles' level; в — level of subcortical ganglia; г — midbrain level; д, е — orbits' magnetic resonance imaging (T2-weighted images (T2-WI)): the external rectus muscles of the eyes are thinned to 2.3–2.5 mm. Numerous foci of gliosis with fuzzy uneven contours, hyperintense on T2-WI, FLAIR and iso-/hypointense on T1-WI, with a diameter of 0.2 to 0.8 cm, located in the white matter of the frontal and parietal lobes, subcortically and paraventricularly. The lateral ventricles of the brain are surrounded by a zone of moderate leukoencephalopathy. The subarachnoid spaces are moderately dilated along the convex surface of the frontal and parietal lobes

Таблица 1. Результаты неврологического осмотра пациентки Д. в возрасте 40 лет

Table 1. Results of a neurological examination of patient D. at the age of 40 years

Параметр Parameter	Описание Description
Масса тела (кг), индекс массы тела Body mass (kg), body mass index	39–40 (13,5)
Окулярные симптомы Ocular symptoms	Офтальмопарез (чаще при взгляде вверх), минимальный блефароптоз Ophthalmoparesis (mostly when looking up), mild blepharoptosis
Сила мышц проксимальных отделов рук/ног, баллы Strength of proximal muscles of upper/lower limbs, points	4/4
Сила в дистальных отделах рук, баллы Strength of distal region of upper limbs, points	4/4

Сила в дистальных отделах ног, баллы Strength of distal region of lower limbs, points	4/4
Кистевая динамометрия, кгс Hand dynamometry, kgs	6/5
Сухожильные рефлексy Tendon reflexes	Ослаблены, D = S; нет ахилловых рефлексy Weak, D = S; Achilles tendon reflexes are absent
Поверхностная чувствительность Superficial sensitivity	Гипестезия до средней трети голени и лучезапястных суставов по полиневритическому типу Polyneuritic hypesthesia to the level of the middle third of the legs and wrist joints
Вибрационное чувство, с Vibration sensitivity, seconds	10/12 в пальцах стоп 10/12 on toes
Пальце-носовая и пяточно-коленная пробы Finger-nose and heel-knee tests	Удовлетворительно, с незначительной интенцией Satisfactorily with little intention

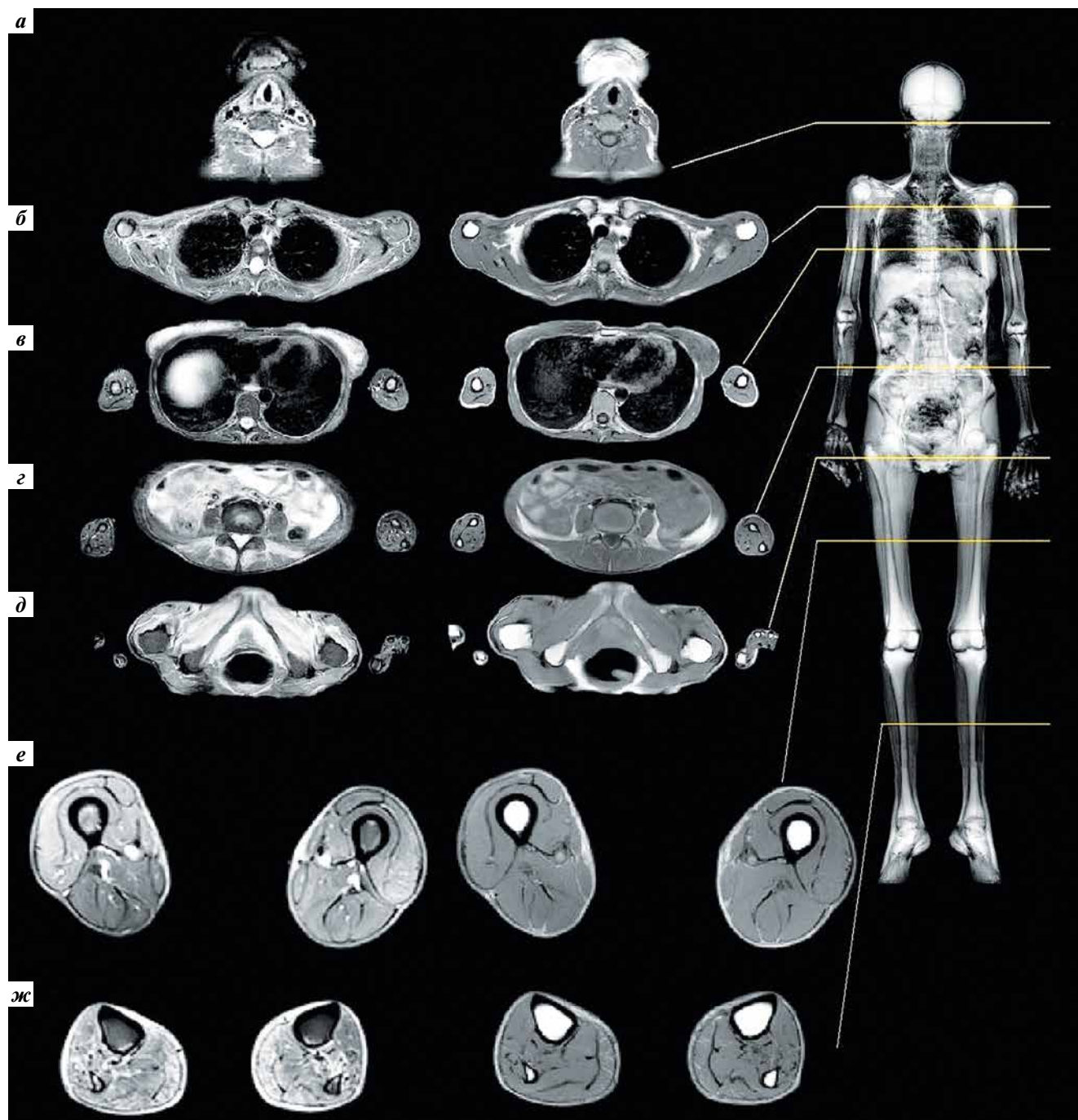


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография тела (T2-взвешенные изображения и STIR): а – уровень основания черепа; б – уровень верхнего пояса конечностей; в – уровень грудной полости (Th8); г – уровень брюшной полости (L5); д – уровень больших вертелов бедренных костей; е – уровень средней трети бедер; ж – уровень голеней

Fig. 3. Body magnetic resonance imaging (T2-weighted images and STIR): а – skull base level; б – shoulder girdle; в – chest cavity (Th8); г – abdominal cavity (L5); д – large trochanters of the femur; е – the middle third of the thighs; ж – low legs

Электроэнцефалография: основной ритм представлен тета-, дельта-волнами в задневисочно-теменно-затылочных отведениях с периодическим высокоамплитудным альфа-ритмом до 70 мкВ, единичными комплексами острая – медленная волна, преимущественно справа. При ритмической фотостимуляции наблюдается усвоение ритма в диапазоне 3–11 Гц.

При отсутствии клинических и электрокардиографических признаков острого коронарного синдрома отмечено повышение уровня тропонина I высокочувствительным методом до 281,2 нг/мл (норма до 29,7 нг/мл). Повышение уровня лактата (12,9 ммоль/л; норма до 2,1 ммоль/л) и соотношения лактат/пируват (28; норма до 20), гиперлактатацидурия (16382 мМ/моль; норма

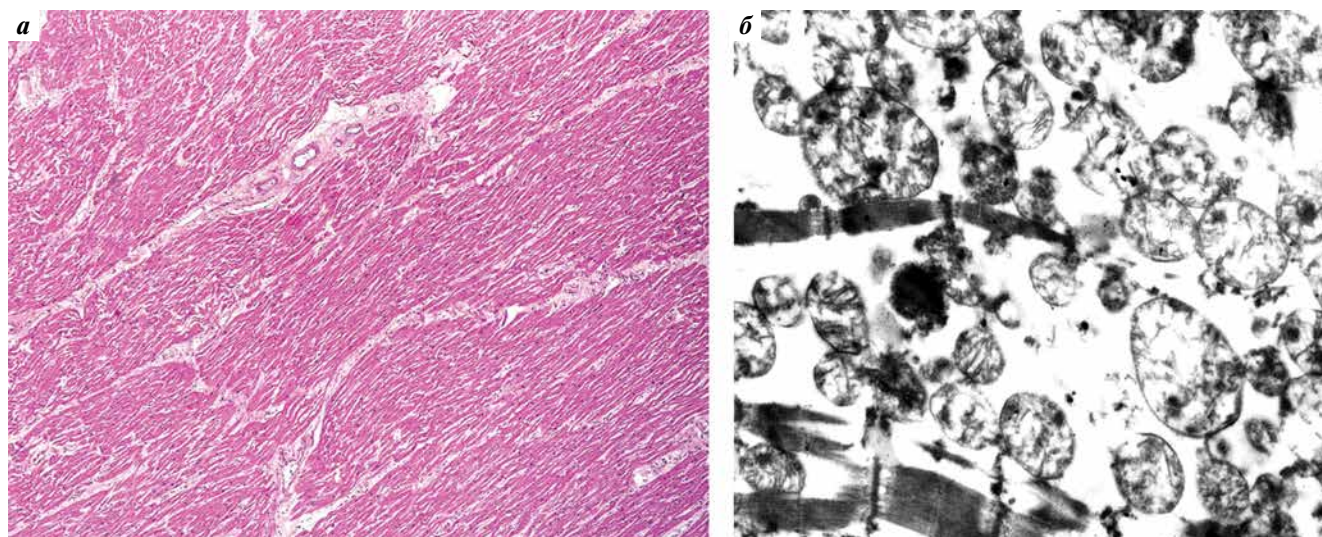


Рис. 4. Патологические изменения в сердце: а — мелкоочаговый кардиосклероз. Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 100$; б — полиморфные разноразмерные митохондрии в кардиомиоците с аутолитическими изменениями. Трансмиссионная электронная микроскопия, $\times 12\,000$

Fig. 4. Pathological changes in the heart: а — small focal cardiosclerosis. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100$; б — polymorphic mitochondria of different sizes in a cardiomyocyte with autolytic changes. Transmission electron microscopy, $\times 12\,000$

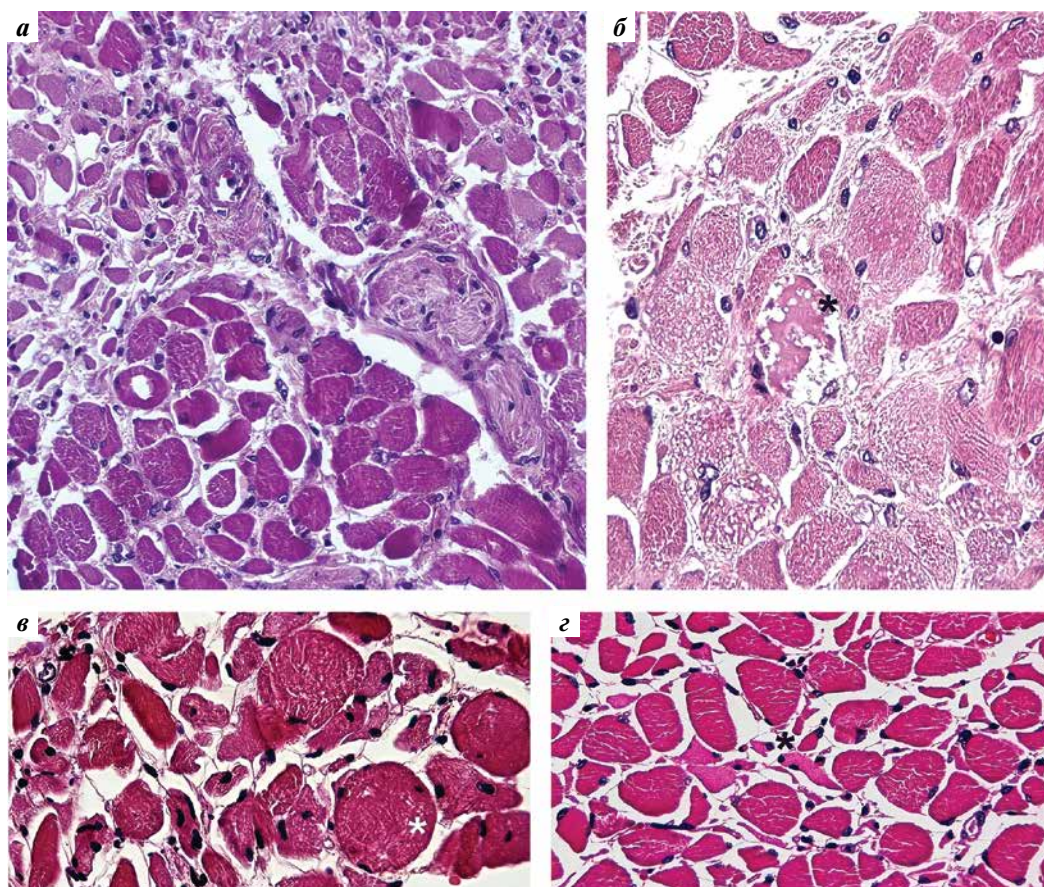


Рис. 5. Патогистологические изменения мышц: а — полиморфные и разноразмерные мышечные волокна, эндомизимальный и перимизимальный фиброз, диафрагма; б — некротизированное и частично фагоцитированное мышечное волокно, диафрагма; в — округлые мышечные волокна среди мелких полиморфных мышечных волокон, т. intercostales; г — угловатые атрофические мышечные волокна, т. intercostales. Окрасивание гематоксилином и эозином, $\times 100-200$

Fig. 5. Pathological changes in muscles: а — polymorphic and different-sized muscle fibers, endomysial and perimysial fibrosis, diaphragma; б — necrotic and partially phagocytosed muscle fiber, diaphragma; в — rounded muscle fibers among small polymorphic muscle fibers, m. intercostales; г — angular atrophic muscle fibers, m. intercostales. Hematoxylin and eosin staining, $\times 100-200$

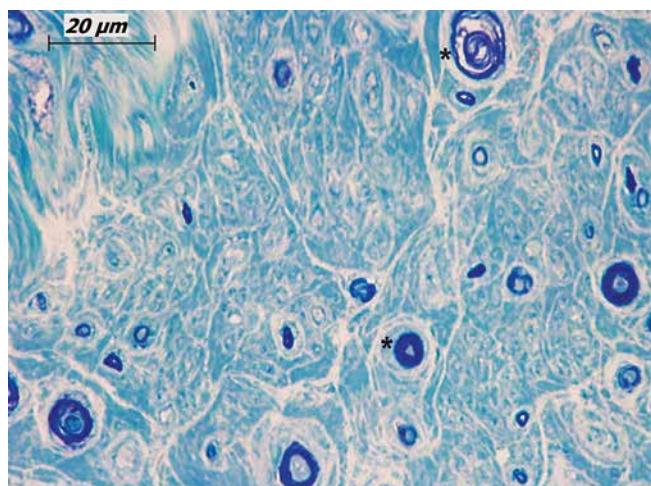


Рис. 6. *N. femoralis dexter* с выраженной демиелинизацией волокон. *Волокна с частично сохранным миелином. Полутонкий срез. Окрашивание толуидиновым синим, $\times 1000$

Fig. 6. *N. femoralis dexter* with severe demyelination of fibers. *Fibers with partially preserved myelin. Semithin section. Staining with toluidine blue, $\times 1000$

0–25 мМ/моль) и повышение экскреции с мочой 3-метилглютаконовой, фумаровой, глутаровой, метилмалоновой кислот позволили подтвердить наличие митохондриопатии и лактат-ацидоза (рН венозной крови – 7,12).

В сыворотке крови выявлено повышение уровня дигидротимина (2,23 нмоль/мл) при нормальных уровнях тимидина и дезоксиуридина.

Секвенирование по Сэнгеру выявило ранее не описанную замену NM_001953.5: c.1301G>T (p.Gly434Val) в гене *TYMP* в гомозиготном состоянии. Эта миссенс-замена не описана в международных базах данных по мутациям человека ClinVar, HGMD, LOVD, а также в популяционных выборках gnomAD. Биоинформатический анализ данных показал возможную активацию скрытого сайта сплайсинга и инсерции 15 пар нуклеотидов в 10-м экзоне на уровне мРНК при наличии данной мутации. Однако исследование РНК из фибробластов кожи пациентки *in vitro* не показало отклонений в сплайсинге в данном районе гена. Тем не менее по совокупности данных обнаруженную нуклеотидную замену c.1301G>T (p.Gly434Val) в гене *TYMP* следует расценивать как вероятно патогенную.

В 40 лет у пациентки вследствие пульмоногенного сепсиса развилась полиорганная недостаточность, повлекшая за собой остановку сердечной деятельности, реанимационные мероприятия не имели эффекта, была констатирована биологическая смерть.

Проведена аутопсия с гистологическим исследованием. В миокарде выявлены диффузный мелкоочаговый кардиосклероз, интерстициальный отек, гипертрофированные и атрофированные кардиомиоциты. ТЭМ, несмотря на выраженные аутолитические изменения, позволила выявить в кардиомиоцитах скопления полиморфных разноразмерных митохондрий (рис. 4).

При патогистологической оценке *m. serratus ant.*, *m. psoas m.*, *m. intercostales* установлен смешанный характер поражения: зернистость мышечных волокон, единичные мионекрозы, круглые мышечные волокна, эндомизимальный фиброз (атрофия) с компенсаторной гипертрофией соседних мышечных волокон (миопатический паттерн повреждения); в то же время обнаружены угловые атрофичные мышечные волокна и фасцикулярная атрофия, что обусловлено нейрогенным характером изменений (рис. 5). Окрашивание трихромом Гомори не выявило «красных рваных волокон».

При исследовании *n. femoralis* и *n. intercostalis* установлена субтотальная деструкция миелиновых оболочек (рис. 6).

Подтвержден начинающийся цирроз печени (окрашивание по Маллори). При оценке состояния кишечной стенки выявлены отек и фиброз подслизистой основы, преимущественно лимфоцитарная инфильтрация, мозаично – ангиоматоз. Отмечен некроз и фиброз продольного (наружного) слоя мышечной оболочки тонкой и толстой кишок. Показана гипертрофия *t. media* мелких внутриорганных артерий, эта находка также была отмечена в некоторых сосудах легких. Несмотря на то, что часть вегетативных нервных сплетений были некротизированы, при иммуногистохимическом (S100) их выявлении существенной разницы с контрольными образцами не обнаружено. Оценка распределения отростчатых CD117+ (интерстициальных клеток Кахалы, телоцитов) показала уменьшение их числа по сравнению с контролем в большей части полей зрения. ТЭМ *post mortem* тканевого материала показала наличие кластеров гигантских митохондрий в лейомиоцитах кишечника (рис. 7).

Изолированное снижение массы тела с 16 лет типично для большинства пациентов с MNGIE в возрасте до 20 лет наряду с быстрой утомляемостью и/или желудочно-кишечными симптомами. Манифестация болезни в виде абдоминального болевого синдрома с рвотой и метеоризмом произошла в 27 лет, что соответствует описанному диапазону дебюта MNGIE – от 1-й до 3-й декады жизни [12]. Особенностью случая является регресс абдоминального болевого синдрома после стентирования чревного ствола.

Развитие гипомоторики толстой кишки и усиление моторики тонкой кишки (перистальтику слышно и видно через переднюю брюшную стенку) привели к диарее и сопутствующему синдрому мальабсорбции, требующему нутритивной поддержки [13, 14]. В результате этого развилась железодефицитная анемия, нараставшая за все время болезни [15].

Эндоскопическая картина хронического колита соответствует атрофии ворсин и лимфоцитарному инфильтрату слизистой оболочки при гистологическом исследовании [16]. Характерным признаком MNGIE является очаговая атрофия продольного слоя мышечной оболочки (11 из 15 исследованных случаев), в некоторых

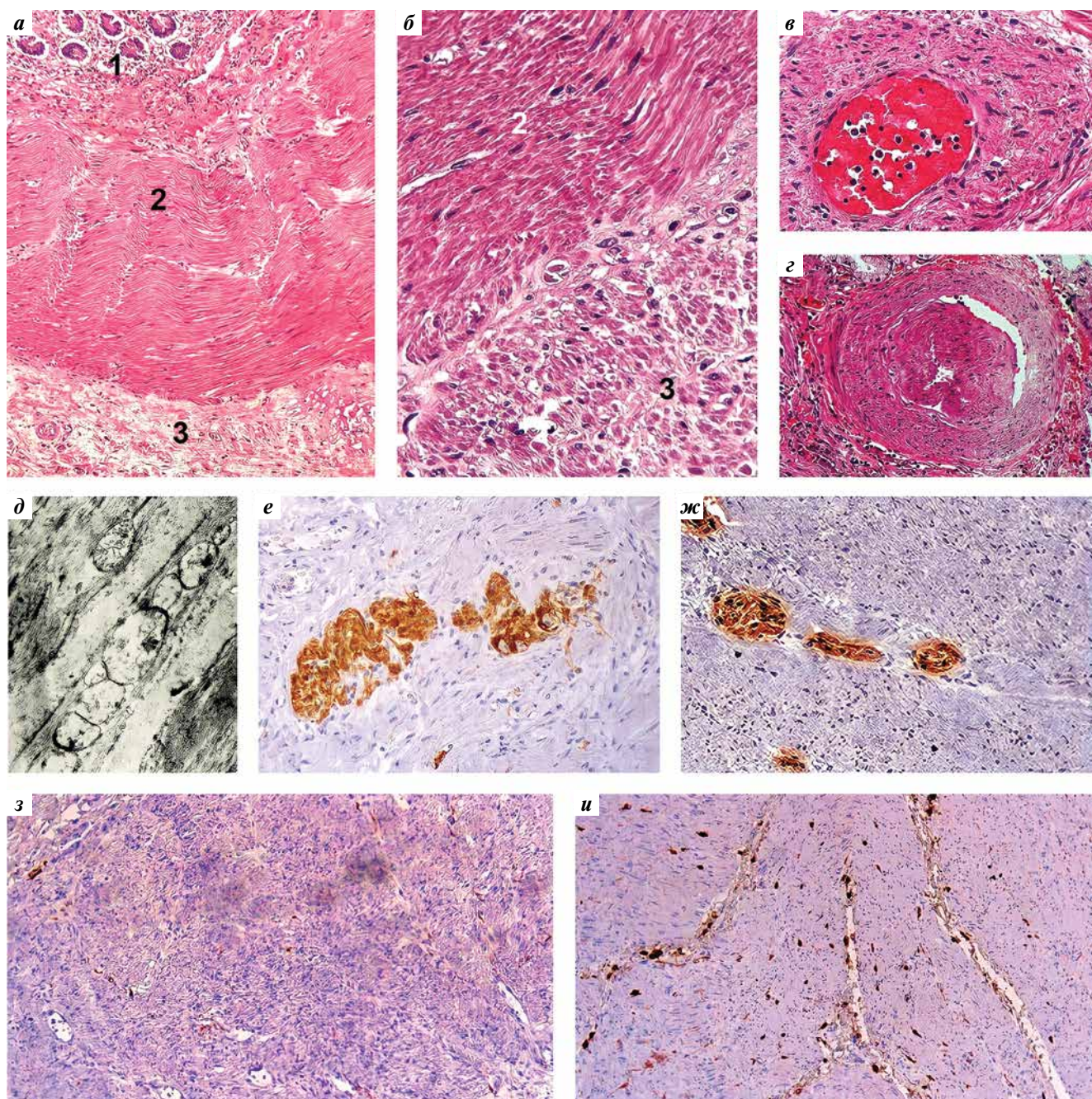


Рис. 7. Патогистологические изменения внутренних органов: а, б — стенка тонкой кишки с некрозом и фиброзом наружного слоя мышечной оболочки (1 — слизистая оболочка и подслизистая основа, 2 — внутренний слой мышечной оболочки, 3 — наружный слой мышечной оболочки); в — гипертрофия средней оболочки интрамуральной артерии толстой кишки; г — гипертрофия средней оболочки внутриорганный артерии легкого; д — лейомиоцит мышечной оболочки тонкой кишки с группой мегаломитохондрий; е — межмышечный вегетативный узел в тонкой кишке пациентки с MNGIE; ж — межмышечный вегетативный узел в тонкой кишке пациентки без генетического заболевания; з — CD117+—клетки в мышечной оболочке тонкой кишки пациентки с MNGIE; и — CD117+—клетки в мышечной оболочке тонкой кишки пациентки без генетического заболевания. Окрашивание: а–г — гематоксилином и эозином; д — трансмиссионная электронная микроскопия; е, ж — иммуногистохимическая реакция с антителами к S100, докрасивание гематоксилином; з, и — иммуногистохимическая реакция с антителами к CD117, докрасивание гематоксилином. Увеличение: а — $\times 100$; б–г — $\times 400$; д — $\times 12000$; е–и — $\times 200$

Fig. 7. Pathological changes in the internal organs: а, б — the wall of the small intestine with necrosis and fibrosis of the outer layer of the muscularis propria (1 — mucous layer and submucosa, 2 — inner layer, 3 — outer layer); в — hypertrophy of the middle layer of the intramural artery of the large intestine; г — hypertrophy of the middle layer of the intraorgan artery of the lung; д — leiomyocyte of the muscular layer of the small intestine with a group of megalomitochondria; е — an intermuscular autonomic nodule in the small intestine of a patient with MNGIE; ж — intermuscular vegetative node in the small intestine of a patient without a genetic disease; з — CD117+—cells in the muscularis propria of the small intestine of a patient with MNGIE; и — CD117+—cells in the muscularis propria of the small intestine of a patient without a genetic disease. Staining: а–г — hematoxylin and eosin; д — transmission electron microscopy; е, ж — immunohistochemical reaction with antibodies to S100, stained with hematoxylin; з, и — immunohistochemical reaction with antibodies to CD117, stained with hematoxylin. Magnification: а — $\times 100$; б–г — $\times 400$; д — $\times 12000$; е–и — $\times 200$

случаях — фокальное исчезновение сплетения Ауэрбаха (3 из 8) (табл. 2). В представленном случае морфологическим субстратом клинических проявлений поражения желудочно-кишечного тракта являлись отек и фиброз подслизистой основы, лимфоцитарная инфильтрация, некроз и фиброз продольного слоя мышечной оболочки тонкой и толстой кишок, что согласуется с данными литературы [13, 14]. При ИГХ-исследовании тонкой кишки в 4 из описанных случаев выявлено уменьшение числа CD117+-клеток, представленных интерстициальными пейсмейкерными клетками Кахала, задающими ритм перистальтике полых органов желудочно-кишечного тракта, снижение количества которых было выявлено в описываемом случае [12–14, 17] (см. табл. 2).

Характерным для MNGIE является синдром хронической экстраокулярной офтальмоплегии без диплопии [32], который в описываемом случае имел легкую степень выраженности, поэтому был выявлен в сочетании с легким блефароптозом только в 40 лет в ходе неврологического осмотра специалистом по нервно-мышечной патологии [33].

Формирование развернутой клинической картины MNGIE произошло в 35 лет, когда у пациентки появились чувствительные расстройства, а в последующем развился асимметричный ступпаж.

Электронная микроскопия выявляет мегаломитохондрии в ганглиозных клетках (12 из 13 случаев) (см. табл. 2). В представленном случае мегаломитохондрии обнаружены в лейомиоцитах кишечника.

У наблюдаемой пациентки клинико-лабораторный миопатический синдром не выявлен, несмотря на зна-

чительную распространенность среди ранее представленных случаев MNGIE [19, 29, 33]. Слабость мышц была представлена одинаково как в проксимальных, так и в дистальных отделах конечностей, при эпизодическом повышении уровня креатинфосфокиназы и преимущественно лактатдегидрогеназы (до 875 Ед/л). По данным МРТ наличие только отечных изменений мышц передней группы бедер и всех мышц голени при отсутствии признаков жирового замещения может указывать как на минимальные проявления миопатического синдрома, так и на нейрогенный процесс. При гистологическом исследовании выявлены признаки смешанного нейрогенного и миопатического поражения скелетных мышц. Смешанный характер поражения обусловлен «мышечным парадоксом», описанным I. Nishino и соавт. (1999), суть которого заключается в наличии дефектов мтДНК в скелетных мышцах пациентов с MNGIE при низком уровне экспрессии ТУМР. В настоящее время известно, что «мышечный парадокс» обусловлен в большей степени системным накоплением пиримидиновых нуклеозидов, нежели непосредственно генетически обусловленным снижением ТФ [7, 34]. Имеются отдельные данные о фиброном замещении мышечных волокон (1 из 2 случаев), а также о присутствии круглых гипертрофированных волокон в сочетании с атрофическими угловыми мышечными волокнами (2 из 3 случаев). Обращает на себя внимание отсутствие «рваных красных волокон», характерных для митохондриальных болезней (выявлены в 13 из 19 описанных случаев MNGIE). СОХ-дефицитные волокна выявлены в 16 из 19 описанных

Таблица 2. Морфогенетическое сопоставление патогистологических признаков MNGIE

Table 2. Morphogenetic correlation of pathohistological features of MNGIE

Признак Feature	Число пациентов с признаком, по дан- ным литературы The number of patients with in the literature	[Источник], число пациентов (n) и мутация [Source], number of patients (n), and mutation
Очаговая атрофия продольного слоя мышечной оболочки тон- кой кишки Focal atrophy of the longitudinal layer of the muscularis propria in the small intestine	11/15	[5] n = 1 – c.401C>A, p.Ala134Glu, c.1142T>G, p.Val256Phe; [17] n = 1 – NA; [18] n = 1 – c.261G>T, p.Glu87Asp; c.340G>A, p.Asp114Asn; [12] n = 2 – c.401C>A, p.Ala134Glu; c.845G>A, p.Gly282Asp; [19] n = 1 – IVS1-1G>C, гомозигота/homozygous; [20] n = 1 – c.417+1G>A; c.978dup, p.Ala327Argfs*?; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – g.3867G>A, гомозигота/homozygous; [22] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.665A>G, p.Lys222Arg; c.1406insC; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C

Продолжение табл. 2

Continuation of table 2

Признак Feature	Число пациентов с признаком, по дан- ным литературы The number of patients with in the literature	[Источник], число пациентов (n) и мутация [Source], number of patients (n), and mutation
Фокальное исчезновение спле- тения Ауэрбаха Focal disappearance of the Auerbach plexus	3/8	[5] n = 1 – c.401C>A, p.Ala134Glu; c.1142T>G, p.Val256Phe; [18] n = 1 – c.261G>T, p.Glu87Asp; c.340G>A, p.Asp114Asn; [20] n = 1 – c.417+1G>A; c.978dup, p.Ala327Argfs*?; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [22] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [24, 25] n = 2 – NA;
Сегментарная демиелинизация Segmental demyelination	10/10	[26] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481= гомозигота/homozygous; n = 1 – NA; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [24, 25] n = 2 – NA; [27] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – p.Asn156Gly; c.530T>C, p.Leu177Pro; n = 1 – p.Gly387Asn; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.707T>C, p.Phe236Ser, гетерозигота/heterozygous
Фиброзное замещение скелетных мышечных волокон Fibrous replacement of muscle fibers	1/2	[21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [25] n = 1 – NA
Круглые гипертрофированные мышечные волокна в сочетании с атрофирован- ными угловыми мышечными волокнами Round hypertrophic muscle fibers in combination with atrophic angular muscle fibers	2/3	[21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [25] n = 1 – NA [28] n = 1 – c.1283G>A, p.Gly428Asp, гомозигота/homozygous
«Рваные красные волокна» «Ragged red fibers»	13/19	[29] n = 3 – NA; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.665A>G, p.Lys222Arg; c.1406insC; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C; [24] n = 1 – NA; [28] n = 1 – c.1283G>A, p.Gly428Asp, гомозигота/homozygous; [30] n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.1159 + 2T>A; n = 1 – c.391C>A, p.Pro131Thr; c.1160-1G>A; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.931G>C, p.Gly311Ser; n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.605G>C, p.Arg202Thr; n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser; c.854T>C, p.Leu285Pro; n = 1 – c.1135G>A, p.Glu379Lys; c.1160-1G>A

Окончание табл. 2

End of table 2

Признак Feature	Число пациентов с признаком, по дан- ным литературы The number of patients with in the literature	[Источник], число пациентов (n) и мутация [Source], number of patients (n), and mutation
СОХ-дефицитные волокна COX-deficient fibers	16/19	[29] n = 3 – NA; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; [22] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.665A>G, p.Lys222Arg; c.1406insC; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C; [28] n = 1 – c.1283G>A, p.Gly428Asp, гомозигота/homozygous; [30] n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.1159+2T>A; n = 1 – c.391C>A, p.Pro131Thr, c.1160-1G>A; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met, c.931G>C, p.Gly311Ser; n = 1 – c.622G>A, p.Val208Met; c.605G>C, p.Arg202Thr; n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser; c.854T>C, p.Leu285Pro; n = 1 – c.1135G>A, p.Glu379Lys; c.1160-1G>A
Уменьшение числа CD117+-клеток Decreased number of CD117+ cells	4/4	[18] n = 1 – c.261G>T, p.Glu87Asp; c.340G>A; p.Asp114Asn; [31] n = 1 – NA; n = 2 – c.866A>C, p.Glu289Ala, гомозигота/homozygous
Мегаломитохондрии в ганглиозных клетках Megalomitochondria in ganglion cells	12/13	[5] n = 1 – c.401C>A, p.Ala134Glu; c.1142T>G, p.Val256Phe; [17] n = 1 – NA; [12] n = 1 – c.401C>A, p.Ala134Glu; c.845G>A, p.Gly282Asp; n = 1 – c.401C>A, p.Ala134Glu, c.845G>A, p.Gly282Asp; [20] n = 1 – c.417+1G>A; c.978dup, p.Ala327Argfs*?; [21] n = 1 – c.856G>A, p.Glu286Lys; c.866A>C, p.Glu289Ala; [22] n = 1 – c.1443G>A, p.Gln481_Gln482=, гомозигота/homozygous; [23] n = 1 – c.457G>A, p.Gly153Ser, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.522T>A, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.433G>A, p.Gly145Arg, гомозигота/homozygous; n = 1 – c.665A>G, p.Lys222Arg; c.1406insC; n = 1 – c.866A>C, p.Glu289Ala; IVS9-1G>C; [24] n = 1 – NA

Примечание. NA – нет данных.

Note. NA – not available.

случаев, в представленном случае гистохимический анализ с целью их обнаружения не проводился (см. табл. 2).

Результаты стимуляционной ЭНМГ соответствовали демиелинизирующему поражению нервов верхних конечностей без признаков дисперсии М-волн

и грубому аксональному поражению моторных и сенсорных волокон нижних конечностей. Аксональный характер поражения, вероятно, носил вторичный характер по отношению к демиелинизации [33]. Морфологическим подтверждением первично-демиелинизирующего

поражения явилась деструкция ламелл шванновских клеток, вероятно, вызванная неравномерным распределением дефектов мтДНК (истощение, однонуклеотидные замены, делеции, дупликации) вдоль миелиновой оболочки нервов, часто вовлекающим сплетения [32, 33]. Сегментарная демиелинизация периферических нервов продемонстрирована во всех 10 описанных случаях MN-GIE (см. табл. 2) и подтверждена в нашем наблюдении.

Отмеченные по данным ЭНМГ изменения в сочетании с флуктуирующим течением полинейропатии часто ошибочно интерпретируются как проявление ХВДП [26], что явилось основанием для назначения ГКС. Примечательно наличие клинко-электрофизиологической диссоциации — при отсутствии проведения по моторным волокнам в дистальных отделах ног сохраняется мышечная сила 3–4 балла.

Прогрессирующее снижение слуха одномоментно с появлением симптомов полиневропатии с 35 лет отражает патогенетические варианты развития данного синдрома — поражение VIII пары и/или сосудистой полоски улиткового канала перепончатого лабиринта [19, 32]. В представленном нами случае повреждение преимущественно наблюдалось в сосудистой полоске улиткового канала, так как полная потеря слуха произошла в начале приема фуросемида, обладающего ототоксическим эффектом [35].

Представляет интерес динамика ферментемии (аланинаминотрансфераза, гамма-глутамилтранспептидаза, щелочная фосфатаза) при отсутствии билирубинемии и повышения активности креатинфосфокиназы, что свидетельствует о начальных проявлениях печеночно-клеточной недостаточности на фоне митохондриотоксического действия ГКС (0,1 мг/кг). Максимальный подъем уровней ферментов отмечен в период развития цирроза, осложненного портальной гипертензией и асцитом [34, 36]. Уровень лактатдегидрогеназы также эпизодически повышался, достигая максимальных величин в период выраженного лактат-ацидоза на фоне сепсиса (рис. 8).

В момент развития полиневритического синдрома и учащения диареи отмечено неуклонное прогрессирование гипохромной микроцитарной железодефицитной анемии (уровень железа 4,1 мкмоль/л) до уровня гемоглобина 81 г/л.

С прогрессированием тонкотолстокишечной диспепсии у пациентки развилась гипопроteinемия с присоединением гипоальбуминемии в период сепсиса.

Наличие лейкоэнцефалопатии — один из облигатных признаков MNGIE [37]. Бессимптомный пятнистый паттерн лейкоэнцефалопатии в описанном случае соответствует ранним изменениям центральной нервной системы, тогда как на более поздних стадиях лейкоэнцефалопатия

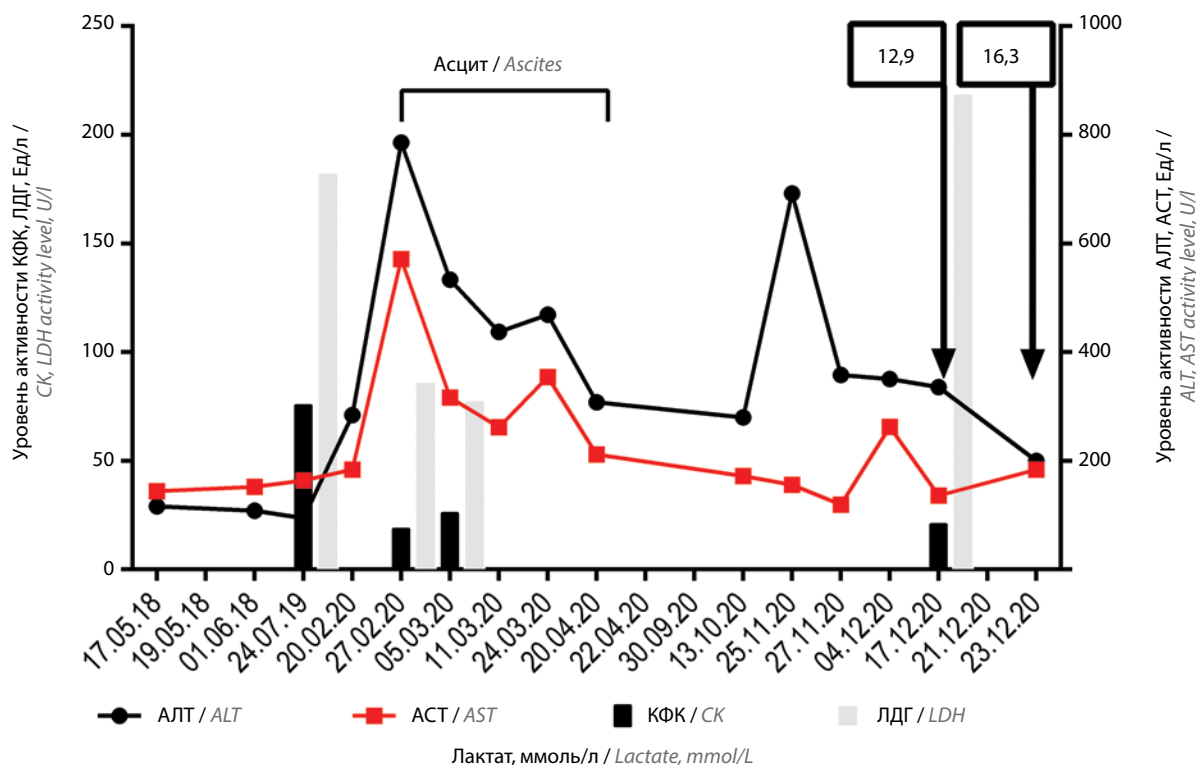


Рис. 8. Изменения уровня активности креатинфосфокиназы (КФК), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ) и лактата сыворотки крови у пациентки с синдромом MNGIE

Fig. 8. Activity changes of the creatine phosphokinase (CK), lactate dehydrogenase (LDH), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT) and serum lactate in a patient with MNGIE syndrome

приобретает диффузный характер [36]. При этом обычно нет клинических проявлений поражения центральной нервной системы, за исключением деменции на поздних стадиях болезни [37].

Рутинная электроэнцефалограмма у пациентки выявила билатеральный дельта-ритм с единичными комплексами острая — медленная волна в правых височных отделах, ранее описанный как характерный признак MNGIE [38].

Повышение уровня белка в цереброспинальной жидкости также является типичным для MNGIE [33]. В обсуждаемом случае данный факт был ошибочно расценен как подтверждение ХВДП.

Гипогонадотропный гипогонадизм диагностирован на основании снижения уровней лютеинизирующего, фолликулостимулирующего гормонов и эстрадиола [39], однако описаны случаи гипергонадотропного гипогонадизма [10, 40].

Дисэлектролитные изменения (гипокалиемия, гипокальциемия) и гипопроteinемия с гипоальбуминемией были прогрессирующими и флуктуирующими, что зависело от частоты и тяжести диареи и рвоты [36].

Отличительной лабораторной особенностью представленного случая MNGIE является повышенный уровень дигидротимина (2,23 нмоль/мл) при нормальных уровнях тимидина и дезоксиуридина в плазме крови и суточной моче, что чаще наблюдается при фенотипе с поздним дебютом (после 40 лет) [41]. Дигидротимин является дегидрогенизированным производным тимина, который, в свою очередь, образуется из тимидина путем фосфорилирования при участии фермента ТФ. Таким образом, образование сверхнормальных концентраций дигидротимина в сыворотке крови в отсутствие ТФ представляется необычным проявлением болезни. Однако дигидротимин представлен в ряде сообщений как метаболический маркер MNGIE, выявляемый методом высокоэффективной жидкостной хроматографии [42]. Отсутствие повышения уровней тимидина и дезоксиуридина в суточной моче, вероятно, связано с наличием бактериурии, приводящей к элиминации этих веществ [37].

Повышение уровня лактата в сыворотке крови до 12,3 ммоль/л, увеличение соотношения лактат/пируват до 28, гиперлактатацидурия в сочетании с повышением экскреции с мочой фумаровой, 3-метил-глутаконовой, этилмалоновой и пировиноградной кислот [34] свидетельствовало о лактатацидемии (рН 7,36—

7,40), тогда как в период течения сепсиса и прогрессирования портальной гипертензии развился лактат-ацидоз (рН 7,12), являющийся нетипичным для MNGIE [41]. В свою очередь, лактатацидемия, вероятно, являлась причиной инсультоподобных эпизодов длительностью 3—5 дней (понижение уровня сознания, тетраплегия), участившихся к 40 годам.

Таким образом, описанный случай MNGIE соответствовал «классическому» фенотипу [41]. В целом MNGIE является сложным диагностическим решением ввиду малой предсказуемости последовательности развития симптомов, при этом часть признаков вообще может отсутствовать [33].

Лечение MNGIE преимущественно симптоматическое: анальгетики, прокинетики, антиэметики, антибиотика [43]. Уменьшение эпизодов боли в эпигастрии может быть достигнуто путем проведения блокады чревного сплетения бупивакаином [44]. Кроме симптоматической терапии пациентка получала ГКС, что, возможно, оказало негативный эффект на функцию митохондрий ввиду прямого митохондриотоксического эффекта [45].

Существуют экспериментальные терапевтические подходы, направленные на восстановление активности ТФ: инфузии ТФ с инкапсулированными эритроцитами (ЕЕ-ТФ) [2], трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (HSCT) [46], ортотопическая трансплантация печени (OLT) [47] и инфузии донорских тромбоцитов [48]. В ряде исследований показана доклиническая эффективность генной терапии [49, 50]. В некоторых исследованиях представлена эффективность плазмобластического обмена при лечении MNGIE [51—54].

Описанный случай MNGIE, несмотря на начатую патогенетическую терапию (инфузия тромбоцитарного концентрата), завершился смертью пациентки в 40 лет от острой сердечно-сосудистой недостаточности вследствие пульмоногенного сепсиса, приведшего к декомпенсации механизмов тканевого дыхания. Продолжительность жизни пациентки соответствует среднему периоду выживаемости 35—37 лет при MNGIE [41].

Синдром MNGIE является труднодиагностируемым мультисистемным заболеванием, которое в большинстве случаев завершается смертью на 4-й декаде жизни. Широкая осведомленность о проявлениях данного синдрома позволит реализовать мультидисциплинарный поход в диагностике MNGIE, что обеспечит раннее применение средств патогенетической терапии и увеличит выживаемость пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Prevalence and Incidence of Rare Diseases: Bibliographic Data. Orphanet Report Series, 2021. Available at: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
- Pacitti D., Levene M., Garone C. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: into the fourth decade, what we have learned so far. *Front Genet* 2018;21(9):669. DOI: 10.3389/fgene.2018.00669
- Shaibani A., Shchelichkov O.A., Zhang S. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy due to mutations in *RRM2B*. *Arch Neurol* 2009;66(8):1028–32. DOI: 10.1001/archneurol.2009.139
- Hirano M., Martí R., Spinazolla A. et al. Thymidine phosphorylase deficiency causes MNGIE: an autosomal recessive mitochondrial disorder. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2004;23(8–9):1217–25. DOI: 10.1081/NCN-200027485
- Tawk A., Kamarreddine M., Dagher M. et al. Clinicopathology and diagnosis delay in a 40-year-old with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Case Rep Gastroenterol* 2020;14(1):124–30. DOI: 10.1159/000506187
- Bax B.E. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: approaches to diagnosis and treatment. *J Transl Genet Genom* 2020;30(4):1–16. DOI: 10.20517/jtgg.2020.08
- Hirano M., Nishigaki Y., Martí R. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a disease of two genomes. *Neurologist* 2004;10(1):8–17. DOI: 10.1097/01.nrl.0000106919.06469.04
- Nishigaki Y., Martí R., Copeland W.C. et al. Site-specific somatic mitochondrial DNA point mutations in patients with thymidine phosphorylase deficiency. *J Clin Invest* 2003;111(12):1913–21. DOI: 10.1172/JCI17828
- Song S., Wheeler L.J., Mathews C.K. et al. Deoxyribonucleotide pool imbalance stimulates deletions in HeLa cell mitochondrial DNA. *JBC* 2003;278(45):43893–6. DOI: 10.1074/jbc.C300401200
- Курбатов С.А., Федотов В.П., Цыганкова П.Г. и др. Дифференциальная диагностика митохондриальной нейрогastroинтестинальной энцефаломии. Первое клиническое описание в России. *Нервно-мышечные болезни* 2015;5(2):44–54. DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54
- Kurbatov S.A., Fedotov V.P., Tsygankova P.G. et al. Differential diagnosis of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. The first clinical description in Russia. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2015;5(2):44–54. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2015-5-2-44-54
- Halter J., Schüpbach W., Casali C. et al. Allogeneic hematopoietic SCT as treatment option for patients with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): a consensus conference proposal for a standardized approach. *Bone Marrow Transplant* 2011;46(3):330–7. DOI: 10.1038/bmt.2010.100
- Patel R., Coulter L.L., Rimmer J. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalopathy: a clinicopathological mimic of Crohn's disease. *BMC Gastroenterol* 2019;19(1):11. DOI: 10.1186/s12876-018-0925-5
- Yadak R., Breur M., Bugiani M. et al. Gastrointestinal dysmotility in MNGIE: from thymidine phosphorylase enzyme deficiency to altered interstitial cells of Cajal. *Orphanet J Rare Dis* 2019;14(33). DOI: 10.1186/s13023-019-1016-6
- Garone C., Tadesse S., Hirano M. et al. Clinical and genetic spectrum of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2011;134(11):3326–32. DOI: 10.1093/brain/awr245
- Demaria F., Crescenzo F., Caramadre A.M. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy presenting as anorexia nervosa. *J Adolesc Health* 2016;59(6):729–31. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2016.08.012
- Moran N.F., Bain M.D., Muqit M.M.K. et al. Carrier erythrocyte entrapped thymidine phosphorylase therapy for MNGIE. *Neurology* 2008;71(9):686–8. DOI: 10.1212/01.wnl.0000324602.97205.ab
- Perez-Atayde A.R., Fox V., Teitelbaum J.E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: diagnosis by rectal biopsy. *Am J Surg Pathol* 1998;22(9):1141–7. DOI: 10.1097/00000478-199809000-00014
- Zimmer V., Feiden W., Becker G. et al. Absence of the interstitial cell of Cajal network in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Neurogastroenterol Motil* 2009;21(6):627–31. DOI: 10.1111/j.1365-2982.2009.01264.x
- Szigeti K., Wong L.-J.C., Perng C.-L. et al. MNGIE with lack of skeletal muscle involvement and a novel TP splice site mutation. *J Med Genet* 2004;41(2):125–9. DOI: 10.1136/jmg.2003.013789
- Paisiou A., Rogalidou M., Pons R. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: Clinical and biochemical impact of allogeneic stem cell transplantation in a Greek patient with one novel TYMP mutation. *Mol Genet Metab Rep* 2021;30:100829. DOI: 10.1016/j.ymgmr.2021.100829
- Blondon H., Polivka M., Joly F. et al. Digestive smooth muscle mitochondrial myopathy in patients with mitochondrial-neurogastro-intestinal encephalomyopathy (MNGIE). *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29(8-9):773–8. DOI: 10.1016/s0399-8320(05)86346-8
- Giordano C., Sebastiani M., Plazzi G. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: evidence of mitochondrial DNA depletion in the small intestine. *Gastroenterology* 2006;130(3):893–901. DOI: 10.1053/j.gastro.2006.01.004
- Giordano C., Sebastiani M., De Giorgio R. et al. Gastrointestinal dysmotility in mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy is caused by mitochondrial DNA depletion. *Am J Pathol* 2008;173(4):1120–8. DOI: 10.2353/ajpath.2008.080252
- Teitelbaum J.E., Berde C.B., Nurko S. et al. Diagnosis and management of MNGIE syndrome in children: case report and review of the literature. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;35(3):377–83. DOI: 10.1097/00005176-200209000-00029
- Bardosi A., Creutzfeldt W., DiMauro S. et al. Myo-, neuro-, gastrointestinal encephalopathy (MNGIE syndrome) due to partial deficiency of cytochrome-c-oxidase. A new mitochondrial multisystem disorder. *Acta Neuropathol* 1987;74(3):248–58. DOI: 10.1007/BF00688189
- Bedlack R.S., Vu T., Hammans S. et al. MNGIE neuropathy: five cases mimicking chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve* 2004;29(3):364–8. DOI: 10.1002/mus.10546
- Said G., Lacroix C., Planté-Bordeneuve V. et al. Clinicopathological aspects of the neuropathy of neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) in four patients including two with a Charcot-Marie-Tooth presentation. *J Neurol* 2005;252(6):655–62. DOI: 10.1007/s00415-005-0712-4
- Falcão de Campos C., Oliveira Santos M., Roque R. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: novel pathogenic mutation in thymidine phosphorylase gene in a patient from Cape Verde Islands. *Case Rep Neurol Med* 2019;2019:5976410. DOI: 10.1155/2019/5976410
- Papadimitriou A., Comi G.P., Hadjigeorgiou G.M. et al. Partial depletion and multiple deletions of muscle mtDNA in familial MNGIE syndrome. *Neurology* 1998;51:1086–92. DOI: 10.1212/wnl.51.4.1086
- Ronchi D., Caporali L., Manenti G.F. et al. TYMP variants result in late-onset mitochondrial myopathy with altered muscle mitochondrial DNA homeostasis. *Front Genet* 2020;11:860. DOI: 10.3389/fgene.2020.00860

31. Yadak R., Boot M.V., van Til N.P. et al. Transplantation, gene therapy and intestinal pathology in MNGIE patients and mice. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):149. DOI: 10.1186/s12876-018-0881-0
32. Imperatore N., Tortora R., Gerbino N. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE) mimicking refractory celiac disease. *Dig Liver Dis* 2017;49(9):1061–2. DOI: 10.1016/j.dld.2017.04.017
33. Yadak R., Smitt P.S., Gisbergen M.W. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy caused by thymidine phosphorylase enzyme deficiency: from pathogenesis to emerging therapeutic options. *Front Cell Neurosci* 2017;15(11):31. DOI: 10.3389/fncel.2017.00031
34. Nishino I., Spinazzola A., Hirano M. Thymidine phosphorylase gene mutations in MNGIE, a human mitochondrial disorder. *Science* 1999;283(5402):689–92. DOI: 10.1126/science.283.5402.689
35. Rybak L. Pathophysiology of furosemide ototoxicity. *J Otolaryngol* 1982;11(2):127–33.
36. Peedikayil M., Kagevi E.I., Abufarhaneh E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy treated with stem cell transplantation: a case report and review of literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther* 2015;8(2):85–90. DOI: 10.1016/j.hemonc.2014.12.001
37. Li S., Martí R., Hirano M. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy disease (MNGIE). In: *Diagnosis and Management of Mitochondrial Disorders*. 2019. Ed. by M. Mancuso, T. Klopstock. Switzerland: Springer, Cham, 2019. Pp. 205–222.
38. Çoban G., Göktürk S., Yildirim E. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy: imaging and clinical findings in three patients. *Diagn Interv Radiol (Ankara, Turkey)* 2013;19(3):191–4. DOI: 10.5152/dir.2013.008
39. Carod-Artal F.J., Herrero M.D., Lara M.C. et al. Cognitive dysfunction and hypogonadotropic hypogonadism in a Brazilian patient with mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy and a novel ECGF1 mutation. *Eur J Neurol* 2007;14(5):581–5. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2007.01720.x
40. Kalkan I.H., Tayfur O., Oztas E. et al. A novel finding in MNGIE (mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy): hypergonadotropic hypogonadism. *Hormones (Athens)* 2012;11(3):377–9. DOI: 10.14310/horm.2002.1368
41. Hirano M., Carelli V., De Giorgio R. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy (MNGIE): Position paper on diagnosis, prognosis, and treatment by the MNGIE International Network. *J Inher Metab Dis* 2021;44(2):376–87. DOI: 10.1002/jimd.12300
42. Sun, Q. Urine pyrimidine metabolite determination by HPLC tandem mass spectrometry. *Methods Mol Biol* 2016;1378:237–42. DOI: 10.1007/978-1-4939-3182-8_25
43. Castro P.G., Arias S.F., Gijon M.M. et al. Emergency surgery in chronic intestinal pseudo-obstruction due to mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Int Arch Med* 2010;3:35. DOI: 10.1186/1755-7682-3-35
44. Celebi N., Sahin N., Canbay O. et al. Abdominal pain related to mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy syndrome may benefit from splanchnic nerve blockade. *Paediatr Anaesth* 2006;16(10):1073–6. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2006.01918.x
45. Ariaudo C., Daidola G., Ferrero B. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy treated with peritoneal dialysis and bone marrow transplantation. *J Nephrol* 2015;28(1):125–7. DOI: 10.1007/s40620-014-0069-9
46. Halter J.P., Michael W., Schupbach M. et al. Allogeneic haematopoietic stem cell transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Brain* 2015;138(2847):58. DOI: 10.1093/brain/awv226
47. De Giorgio R., Pironi L., Rinaldi R. et al. Liver transplantation for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Ann Neurol* 2016;80(3):448–55. DOI: 10.1002/ana.24724
48. Lara M.C., Weiss B., Illa I. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology* 2006;67(8):1461–3. DOI: 10.1212/01.wnl.0000239824.95411.52
49. Torres-Torronteras J., Cabrera-Perez R., Vila-Julia F. et al. Long-term sustained effect of liver-targeted adeno-associated virus gene therapy for mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy. *Hum Gene Ther* 2018;29(6):708–18. DOI: 10.1089/hum.2017.133
50. Yadak R., Boot M.V., van Til N.P. et al. Transplantation, gene therapy and intestinal pathology in MNGIE patients and mice. *BMC Gastroenterol* 2018;18(1):149. DOI: 10.1186/s12876-018-0881-0
51. Spinazzola A., Martí R., Nishino I. et al. Altered thymidine metabolism due to defects of thymidine phosphorylase. *J Biol Chem* 2002;277(6):4128–33. DOI: 10.1074/jbc.M111028200
52. Röeben B., Marquetand J., Bender B. et al. Hemodialysis in MNGIE transiently reduces serum and urine levels of thymidine and deoxyuridine, but not CSF levels and neurological function. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):135. DOI: 10.1186/s13023-017-0687-0
53. Yavuz H., Ozel A., Christensen M. et al. Treatment of mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy with dialysis. *Arch Neurol* 2007;64(3):435–8. DOI: 10.1001/archneur.64.3.435
54. Ariaudo C., Daidola G., Ferrero B. et al. Mitochondrial neurogastrointestinal encephalomyopathy treated with peritoneal dialysis and bone marrow transplantation. *J Nephrol* 2015;28(1):125–7. DOI: 10.1007/s40620-014-0069-9

Вклад авторов

С.Н. Бардаков: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, получение данных для анализа, написание текста статьи;
И.С. Лимаев, А.М. Емелин, В. Никитин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
П.Г. Цыганкова, И.А. Чекмарева, Е.В. Колмакова: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;
В.А. Царгуш: анализ полученных данных, написание текста статьи;
С.А. Курбатов, Н.В. Бакулина: обзор публикаций по теме статьи;
Е.В. Пресняков, Р.В. Деев: получение данных для анализа.

Authors' contributions

S.N. Bardakov: development of study design, analysis of the data obtained, obtaining data for analysis, writing the article;
I.S. Limaev, A.M. Emelin, V. Nikitins: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;
P.G. Tsygankova, I.A. Chekmareva, E.V. Kolmakova: development of study design, analysis of the obtained data, writing the article;
V.A. Tsargush: analysis of the obtained data, writing the article;
S.A. Kurbatov, N.V. Bakulina: review of publications on the topic of the article;
E.V. Presnyakov, R.V. Deev: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authorsС.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>А.М. Емелин / A.M. Emelin: <https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>В.А. Царгуш / V.A. Tsargush: <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>С.А. Курбатов / S.A. Kurbatov: <https://orcid.org/0000-0002-8886-5222>И.А. Чекмарева / I.A. Chekmareva: <https://orcid.org/0000-0003-0126-4473>Е.В. Колмакова / E.V. Kolmakova: <https://orcid.org/0000-0002-1745-6982>Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>А.А. Исаев / A.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-5848-5117>**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.**Финансирование.** Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-1346).**Funding.** The funding for this study was provided by the Ministry of Science and Higher Education of Russia (agreement No. 075-15-2021-1346).**Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики.** Пациентка подписала информированное согласие на проведение исследований и публикацию своих данных.**Compliance with patient rights and principles of bioethics.** The patient signed an informed consent to conduct the studies and publish her data.**Статья поступила:** 09.10.2022. **Принята к публикации:** 08.11.2022.**Article submitted:** 09.10.2022. **Accepted for publication:** 08.11.2022.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-73-87



Причины ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией: клинический случай

С.Н. Бардаков¹, А.М. Емелин², С.С. Никитин³, А.Н. Хелковская-Сергеева⁴, И.С. Лимаев²,
А.Ф. Муртазина³, В.А. Царгуш⁵, М.В. Гусева⁶, Я.В. Сафронова⁶, В.С. Каймонов⁶,
А.А. Исаев^{6, 7}, Р.В. Деев^{2, 7}

¹ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Минобороны России; Россия, 194044 Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, 6;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России; Россия, 191123 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

³ФГБНУ «Медико-генетический научный центр им. акад. Н.П. Бочкова»; Россия, 115478 Москва, ул. Москворечье, 1;

⁴ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 34А;

⁵ГБУЗ г. Москвы «Научно-практический клинический центр диагностики и телемедицинских технологий Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 127051 Москва, ул. Петровка, 24, стр. 1;

⁶ООО ЦГРМ «ГенетикО»; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3, корп. 1;

⁷Институт стволовых клеток человека; Россия, 119333 Москва, ул. Губкина, 3

Контакты: Сергей Николаевич Бардаков epistaxis@mail.ru

Дифференциальная диагностика воспалительных миопатий, сопровождающихся вторичным воспалительным процессом, с наследственными мышечными дистрофиями является сложной и трудоемкой клинико-патоморфологической задачей. В частности, ложная диагностика полимиозита у пациентов с дисферлинопатией достигает 25 % случаев.

Представлена пациентка 40 лет с поясно-конечностным фенотипом дисферлинопатии, первично диагностированной как полимиозит. Причины, повлекшие ошибочную диагностику: спорадическое происхождение; подострый дебют; проксимальная мышечная слабость; миалгия, купировавшаяся на фоне глюкокортикостероидной терапии; повышение уровня креатинфосфокиназы (до 17 раз); наличие лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата в мышечном биоптате и отсутствие данных магнитно-резонансной томографии при первичном обследовании.

Рефрактерность клинико-лабораторных признаков к комплексной иммуносупрессивной терапии послужила причиной пересмотра результатов биопсии мышцы с типированием воспалительного инфильтрата. Невыраженный, преимущественно периваскулярный инфильтрат характеризовался преобладанием макрофагов и, в меньшей степени, CD4+, что указывало на вторичный характер воспаления в мышечной ткани, наблюдаемого при некоторых наследственных мышечных дистрофиях. При проведении иммуногистохимической реакции выявлено отсутствие белка дисферлина в саркоплазматической мембране.

В ходе полноэкзомного секвенирования (NGS) выявлена мутация в 39-м экзоне гена *DYSF* (p.Gln1428Ter) в гетерозиготном состоянии, приводящая к появлению стоп-кодона и преждевременной термации трансляции белка. Методом MLPA зарегистрировано по 3 копии 18, 19, 20, 22, 24-го экзонов гена *DYSF*.

Клинический случай отражает основные ошибки оценки результатов обследования и эффективности иммуносупрессивной терапии у пациентов с дисферлинопатией.

Ключевые слова: дисферлинопатия, поясно-конечностная мышечная дистрофия R2, ген *DYSF*, воспалительные миопатии, полимиозит, иммуносупрессия

Для цитирования: Бардаков С.Н., Емелин А.М., Никитин С.С. и др. Причины ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией: клинический случай. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):73–87. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-73-87

Reasons for misdiagnosis of polymyositis in patients with dysferlinopathy: a clinical case

S.N. Bardakov¹, A.M. Emelin², S.S. Nikitin³, A.N. Khelkovskaya-Sergeeva⁴, I.S. Limaev², A.F. Murtazina³, V.A. Tsargush⁵, M.V. Gusev⁶, Ya.V. Safronova⁶, V.S. Kaimonov⁶, A.A. Isaev^{6,7}, R.V. Deev^{2,7}

¹S.M. Kirov Military Medical Academy, Ministry of Defense of Russia; 6 Akademika Lebedeva St., Saint Petersburg 194044, Russia;

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Ministry of Health of Russia; 41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191123, Russia;

³Research Centre for Medical Genetics; 1 Moskvorechye St., Moscow 115522, Russia;

⁴V.A. Nasonov Research Institute of Rheumatology; 34A Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Scientific and Practical Clinical Center for Diagnostics and Telemedicine Technologies of the Moscow Department of Health; Build. 1, 24 Petrovka St., Moscow 127051, Russia;

⁷Genetico; Build. 1, 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia;

⁸Human Stem Cell Institute; 3 Gubkina St., Moscow 119333, Russia

Contacts: Sergey Nikolaevich Bardakov epistaxis@mail.ru

Differential diagnosis of inflammatory myopathies with hereditary muscular dystrophies accompanied by a secondary inflammatory process is a time-consuming clinical and pathomorphological task. In particular, false diagnosis of polymyositis in patients with dysferlinopathy reaches 25 % of cases.

A 40-year-old female patient with a limb-girdle phenotype of dysferlinopathy, initially diagnosed as polymyositis, is presented. The reasons that led to the erroneous diagnosis were: sporadic case; subacute onset; proximal muscle weakness; myalgia, which stopped on the glucocorticosteroid therapy; high levels of creatine phosphokinase (up to 17 times); the presence of lymphocytic-macrophage infiltrate in the muscle biopsy and the absence of magnetic resonance imaging data in primary examination of the patient.

The refractoriness of clinical and laboratory signs to complex immunosuppressive therapy was the reason for revising the muscle biopsy with typing of the inflammatory infiltrate. The predominantly unexpressed perivascular infiltrate was characterized by the predominance of macrophages and, to a lesser extent, CD4+, which indicated the secondary nature of the inflammation in the muscle observed in some hereditary muscular dystrophies. When conducting an immunohistochemical reaction, the absence of the dysferlin protein in the sarcoplasmic membrane was revealed.

Whole-exome sequencing (NGS) revealed a mutation in exon 39 of the *DYSF* gene (p.Gln1428Ter) in the heterozygous state, which leads to the appearance of a stop codon and premature termination of protein translation. MLPA method registered 3 copies of exons 18, 19, 20, 22, 24 of the *DYSF* gene.

Thus, this clinical example reflects the main methodological errors and possible effects of immunosuppressive therapy in patients with dysferlinopathy.

Keywords: dysferlinopathy, limb-girdle muscular dystrophy R2, *DYSF* gene, inflammatory myopathies, polymyositis, immunosuppression

For citation: Bardakov S.N., Emelin A.M., Nikitin S.S. et al. Reasons for misdiagnosis of polymyositis in patients with dysferlinopathy: a clinical case. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):73–87. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-73-87

Дифференциальная диагностика наследственных и потенциально курабельных воспалительных миопатий относится к сложным мультидисциплинарным проблемам, требующим кооперации ревматологов, неврологов и патоморфологов.

Полимйозит является одним из наиболее часто ложнодиагностируемых заболеваний у пациентов с наследственными миопатиями, характеризующимися подострым дебютом, преимущественно проксимальным распределением мышечной слабости, высоким уровнем креатинфосфокиназы (КФК) и наличием воспалительных инфильтративных изменений в пораженных мышцах [1–3]. Среди наследственных форм полимиозит чаще всего диагностируется в спорадических случаях дисферлинопатии [3–10], тогда как среди приобретенных миопатий он диагностируется у пациентов, страдающих миозитом с включениями [11, 12]. В большинстве случаев ошибочный диагноз связан

с фактом выявления воспалительного инфильтрата, встречающегося в 34–69 % случаев дисферлинопатий [4, 13–15]. Кроме того, ложная диагностика воспалительных миопатий на основании выявления лимфоцитарных инфильтратов в пораженных мышцах возможна у пациентов с лице-лопаточной мышечной дистрофией [16–18], поясно-конечностной мышечной дистрофией (ПКМД) R9 [19], ПКМД R1 [20], *LMNA*-ассоциированной ПКМД [21] и ПКМД R12 [22].

Большие трудности возникают в диагностике таких курабельных воспалительных миопатий, как SRP- или HMGCR-некротизирующий миозит, которые имеют медленное течение, отсутствие инфильтративных изменений и гиперэкспрессию МНС I типа в мышечных биоптатах, что также характерно для наследственных ПКМД [6, 23, 24]. Это приводит к тому, что пациенты с наследственными формами необоснованно получают иммуносупрессивную терапию, а пациенты

с приобретенными формами, принятыми за наследственные, остаются без необходимого лечения [25]. Кроме того, длительная высокодозная терапия глюкокортикоидными (ГКС) и цитостатиками в попытке преодолеть резистентность «полимиозита» влечет за собой целый комплекс осложнений [5, 6, 9, 26, 27].

Представлено клиническое наблюдение пациентки с ПКМД R2, первично диагностированной как полимиозит, получавшей в течение 4 лет комбинированную иммуносупрессивную терапию.

Цель работы — выявить клинико-инструментальные и морфологические особенности, повлекшие ложную диагностику полимиозита у пациентки с дисферлинопатией, а также оценить влияние иммуносупрессивной терапии на течение мышечно-дистрофического процесса.

Обследование пациентки. Все исследования проводились после подписания пациенткой добровольного информированного согласия. Обследован пробанд 40 лет, женского пола (IV:2), из русской некровнородственной семьи. Проведены генеалогический анализ и клинико-неврологическое обследование, патогистологический анализ биоптата скелетной мышцы и кожи. Оценка динамики прогрессирования выполнялась на основании ретроспективного анализа с 2018 по 2022 г.

Лабораторные и инструментальные исследования. У пациентки Д., 40 лет, выполнена динамическая оценка клинического и биохимического анализов крови, исследовано проведение по периферическим нервам (стимуляционная электронейромиография), выполнены игольчатая электромиография, электрокардиография, эхокардиография, магнитно-резонансная томография (МРТ) мышц плечевого, тазового поясов, бедер и голени.

Генетическое исследование. Образец ДНК, полученный от пробанда IV:2, проанализирован с помощью полноэкзомного секвенирования (NGS). Полноэкзомное секвенирование выполнено парноконцевым методом (2 × 75 пар оснований) на платформе Illumina NextSeq 500 с использованием методики селективного захвата участков ДНК, относящихся к кодирующим областям более 20000 генов (Illumina TruSeq ExomeKit). Среднее покрытие чтения во всех образцах составило 78,7×, с длиной прочтений 2 × 75 п. о. Для оценки популяционных частот выявленных вариантов использованы выборки проектов «1000 геномов», ESP6500 и The Genome Aggregation Database. Программы PolyPhen, SIFT (Sorting Intolerant From Tolerant) и MutationTaster использовались для предсказания возможного эффекта аминокислотных замен и функций белков.

Исследование количества копий 40 экзонов гена *DYSF* проведено методом MLPA. Аннотация экзонов гена *DYSF* осуществлена по сборке LRG_845 (<https://www.lrg-sequence.org/>).

Потенциально патогенные мутации идентифицировались в сравнении с нормальным человеческим

геномом, а обнаруженные изменения подтверждались референсными методами (секвенированием по Сэнгеру и полимеразной цепной реакцией).

Морфологическое исследование. Парафиновые срезы биоптата *m. vastus lateralis* пробанда окрашивали гематоксилином и эозином, трихромом по Маллори, гематоксилином, азуром II и эозином по А.А. Максиму, а также иммуногистохимически с антителами к дисферлину (ab124684, Abcam, Великобритания), CD3, CD4, CD8, CD68, CD138, HLA-DR (Abcam, Великобритания). В качестве контроля был использован биоптат *m. vastus lateralis* здорового мужчины 38 лет.

Статистический анализ. Применялись методы описательной и аналитической статистики, реализованные в программах Past (4.09), GraphPad Prism (6.01). Вариабельность центральных тенденций выражалась 95 % доверительными интервалами, рассчитанными методом бутстреп.

Клинический случай

Пробанд — женщина, 40 лет, рождена от 1-й беременности в 38 нед, от клинически здоровых родителей. Родной брат (38 лет) клинически здоров. Семейный анамнез характеризовался отсутствием нервно-мышечных и аутоиммунных заболеваний.

В детском и юношеском периодах развитие соответствовало норме. Занималась легкой атлетикой (бег). В 36 лет через 1,0–1,5 мес после 5-х родов пациентка отметила нарастающую мышечную слабость в передней группе мышц бедра на фоне нелеченой стрептококковой ангины, так как продолжала вскармливание грудью. В 38 лет стала с трудом вставать из положения сидя, не могла встать на пятки, отметила умеренную атрофию бедер, а также боль в икроножных мышцах, в связи с чем стала использовать трость. Во время острого респираторного заболевания в 38 лет отметила краткосрочное выраженное усиление мышечной слабости.

В неврологическом статусе в 38 лет до начала иммуносупрессивной терапии: мышечная сила (по MRC, в баллах (б)) в сгибателях бедер — до 4/4 б; в приводящих мышцах бедер — 3/3 б, в отводящих мышцах бедер — 2/2 б; в сгибателях коленного сустава — 4/4 б, в разгибателях — 3/3 б; в сгибателях стоп — 3/3 б, в разгибателях стоп — 4/3 б. Кистевая динамометрия — 20/21 кгс. Коленные сухожильные рефлексy ослаблены. Умеренная атрофия медиальных головок икроножных и паравертебральных мышц.

Установлен диагноз вероятного полимиозита с подострым началом и высокой активностью. На фоне терапии ГКС боль в мышцах купирована, при этом мышечная слабость субъективно осталась без изменений. Усиление терапии путем комбинации ГКС с метотрексатом и внутривенными иммуноглобулинами также не привело к увеличению мышечной силы. После введения 2-й дозы ритуксимаба (500 мг) пациентка субъективно отметила увеличение толерантности к физическим нагрузкам в течение 5–6 мес.

При неврологическом осмотре в возрасте 40 лет (рост 167 см, масса тела 57 кг) сила мышц в верхних конечностях снижена до 4 б при отведении плеч, $D = S$, в проксимальных отделах нижних конечностей — 4 б. Кистевая динамометрия справа/слева — 18 кгс, за счет слабости *m. flexor digitorum profundus* (сгибание дистальных фаланг I–IV пальцев — 2–3 б). Сила мышц в нижних конечностях: разгибание стоп — 5/4 б; сгибание голени — 4/5 б, разгибание голени — 4/4 б; наружная ротация бедер — 4/4 б; внутренняя ротация бедер — 5/4 б. Пальпация мышц безболезненна. Сухожильные рефлексы с рук живые, коленные — незначительно ослаблены, ахилловы рефлексы оживлены и сопровождаются клоноидами, $D = S$. Оценка по шкале Скотта — 27 б. Третий функциональный класс по шкале Виньоса. Отмечены легкие сухожильные сгибательные контрактуры пальцев кистей и ахилловых сухожилий ($96/86^\circ$), рекурвация коленных суставов ($5/7^\circ$) (рис. 1б). Атрофия мышц плечевого пояса, медиальных мышц предплечий, передних мышц бедер. Асимметрия объема мышц ног: окружность средней трети бедер — 48,5/46,5 см; окружность голени — 33,5/31,5 см (рис. 1). Походка Тренделенбурга.

Лабораторные и инструментальные исследования. С 32 лет выявлено изолированное повышение уровней аланинаминотрансферазы (АЛТ) до 56 Ед/л и аспартатаминотрансферазы (АСТ) до 47 Ед/л, расцененное как недифференцированное заболевание желчевыводящих путей, в связи с чем пациентка получала гепатопротективную терапию — без эффекта.

В 38 лет, через 4 мес после родов, на фоне подострого снижения мышечной силы в передней группе мышц бедер выявлено повышение уровней КФК до 2139 Ед/мл, АЛТ до 103 Ед/л и АСТ до 84 Ед/л. За весь период наблюдения среднее значение уровня активности КФК составило 2639 (2428–2842) Ед/л, уровень АСТ — 77 (68–85) Ед/л, уровень АЛТ — 96 (72–102) Ед/л (рис. 2).

Максимальный уровень КФК 3468 Ед/л отмечен в 39 лет на фоне ежедневной терапии метилпреднизолоном (54 мг) с последующим снижением в течение 6 мес до 1570 Ед/л. Пики повышения уровней АЛТ (211 Ед/мл) и АСТ (116 Ед/мл) соответствуют периоду терапии комбинацией ГКС и пероральным метотрексатом 15 мг (рис. 2).

При сравнении уровней КФК, АСТ и АЛТ в период до и после начала терапии ритуксимабом выявлено статистически значимое снижение уровня АЛТ: до 138 (99,5–172,9) Ед/л; после 87,9 (66,2–96,0) Ед/л (критерий Манна–Уитни, $p = 0,01$). Размер абсолютного эффекта составил 63,9 (27–100) Ед/л, тогда как уровни КФК и АСТ статистически значимо не различались (критерий Стьюдента, $p = 0,60$; $p = 0,26$).

Уровень С-реактивного белка (1,24 (0,63–1,84) нг/мл), уровень фибриногена (1,4 (1,0–2,7) г/л), скорость оседания эритроцитов (8 (6–9) мм/ч) соответствовали нормальным значениям, тогда как доля лимфоцитов была выше нормы — 37 (30–44) % при нормальном абсолютном числе лейкоцитов — $5,9 (5,1–6,7) \times 10^9$ /л.



Рис. 1. Фенотип пациентки Д., 40 лет: а — минимально выраженная атрофия мышц предплечий и бедер; б — рекурвация коленных суставов и гиперлордоз; в — атрофия медиальной головки левой икроножной мышцы; г–д — контрактуры ахилловых сухожилий; е–ж — контрактуры сгибателей пальцев

Fig. 1. Phenotype of patient D. at the age of 40: а — mild atrophy of the forearms' muscles and thighs; б — recurvation of the knee joints and hyperlordosis; в — atrophy of the medial head of the left gastrocnemius muscle; г–д — Achilles tendons contractures; е–ж — finger flexors contractures

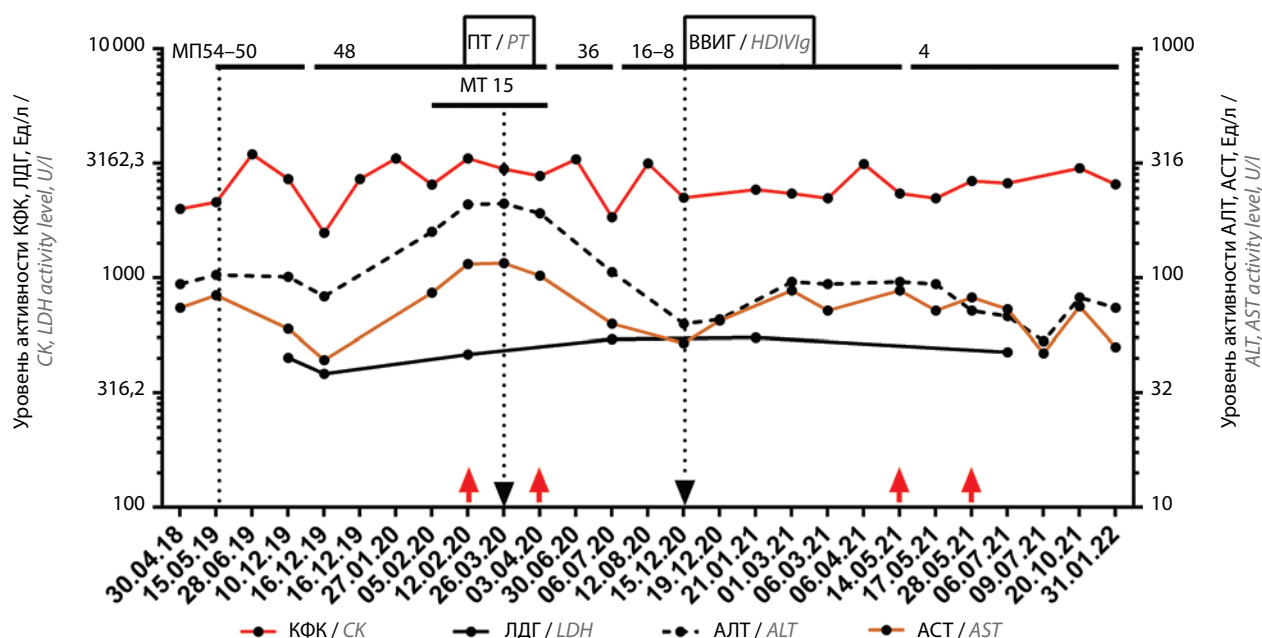


Рис. 2. Изменение уровней активности КФК, ЛДГ, АСТ и АЛТ на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии у пациентки Д., 40 лет, в течение 2,5 года. ПТ – пульс-терапия метипредом 1,0 №3; ВВИГ – высокодозная внутривенная иммуноглобулиноterapia 20 г; красные стрелки – внутривенное введение ритуксимаба 500 мг; МП – метилпреднизолон, доза (мг) и длительность, представленная горизонтальной линией; МТ – метотрексат; КФК – креатинфосфокиназа; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЛДГ – лактатдегидрогеназа. Данные по оси абсцисс представлены в десятичном логарифме (Log10)

Fig. 2. Activity changes of the CPK, LDH, AST and ALT against the background of ongoing immunosuppressive therapy in patient D. 40 years old within 2.5 years. PT – metipred pulse therapy 1.0 No. 3; HDIVlg – high-dose intravenous immunoglobulin therapy 20 g; red arrows – intravenous solution of rituximab 500 mg; MP – methylprednisolone, dose (mg) and duration represented by a horizontal line; MT – methotrexate; CK – creatine phosphokinase; AST – aspartate aminotransferase; ALT – alanine aminotransferase; LDH – lactate dehydrogenase. Data on the abscissa are presented in the decimal logarithm (Log10)

Миозит-специфических и миозит-ассоциированных антител не выявлено.

Электронейромиография: нет признаков поражения моторных и сенсорных нервов. Игольчатая электромиография: первично-мышечный уровень поражения.

Электрокардиография, эхокардиография: норма.

При выполнении компьютерной томографии грудной клетки выявлено узелковое новообразование S1-сегмента справа.

Результаты МРТ мышц бедер и голеней в 38 лет до начала иммуносупрессивной терапии и через 2 года (в 40 лет) представлены на рис. 2 и в таблице. В 38 лет на STIR-изображениях отмечено минимальное диффузное повышение интенсивности сигнала от всех мышц бедра за исключением *m. sartorius*, *m. gracilis*, *m. semitendinosus* (рис. 3). Повторный анализ выраженности жировой инфильтрации на фоне проводимой иммуносупрессивной терапии выявил минимальные признаки прогрессирования жировой инфильтрации (см. таблицу).

В возрасте 40 лет при оценке мышц шеи жировой инфильтрации не выявлено, тогда как в паравертебральных мышцах грудного отдела позвоночника выявлены признаки начального жирового замещения 1/1 стадии, на поясничном уровне – 2b/1 стадии. Признаки жировой инфильтрации 1/1 стадии выявлены в *m. rectus abdominis*. Среди мышц плечевого пояса выявлены признаки жировой инфильтрации

1/1 стадии *m. deltoides*, *m. subscapularis* и *m. infrascapularis*. Кроме того, отмечены признаки жировой инфильтрации 2a/2a стадии в *m. biceps brachii* и *m. brachioradialis*. На STIR-изображениях умеренное диффузное повышение интенсивности сигнала распространяется на все мышцы, имеющие признаки жировой инфильтрации (рис. 4).

Генетическое исследование. Путем секвенирования образца ДНК пробанда выявлена ранее не описанная патогенная мутация в гетерозиготном состоянии в 39-м экзоне гена *DYSF* (p.Gln1428Ter), приводящая к появлению стоп-кодона и преждевременной термации трансляции белка.

Методом MLPA у обследуемой зарегистрировано по 3 копии 18, 19, 20, 22, 24-го экзонов гена *DYSF*, что свидетельствует о гетерозиготном носительстве дупликации, затрагивающей данные экзоны.

Выявленные мутации подтверждены секвенированием по Сэнгеру.

Морфологическое исследование. При прижизненном патологоанатомическом исследовании биоптата *m. vastus lateralis* определяются признаки миопатических нарушений: в срезах, окрашенных гематоксилином и эозином, детектируются мышечные волокна округлой формы и разного размера; стромальный компонент мышечной ткани с выраженным липоматозом и фиброзом (рис. 5a); часть мышечных волокон с центральным расположением ядер (рис. 5г), признаками некроза (см. рис. 5г).

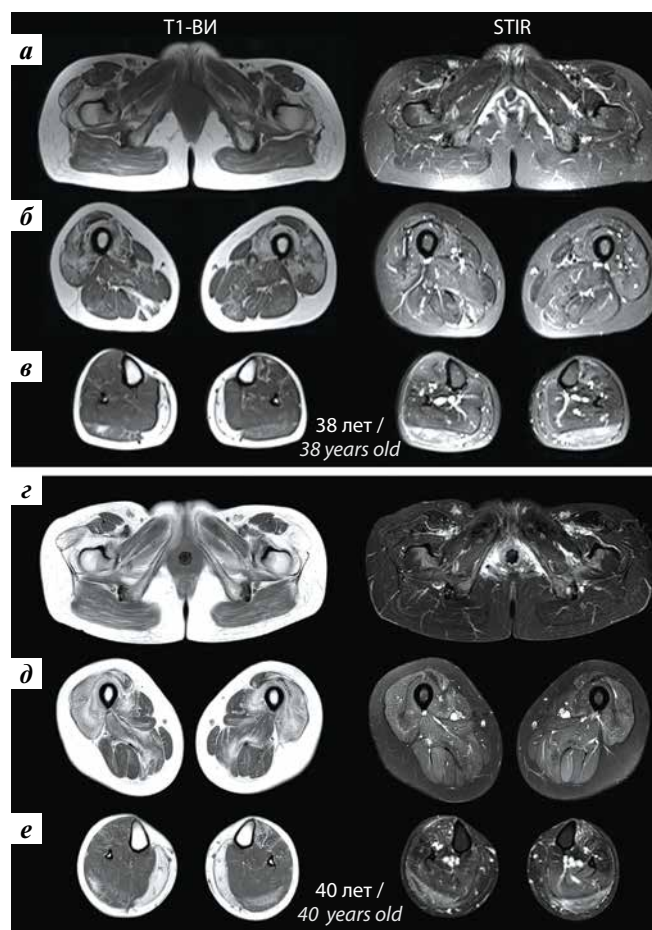


Рис. 3. Магнитно-резонансная томография мышц тазового пояса и нижних конечностей пациентки Д.: а–в — на фоне терапии метилпреднизолоном 54 мг в течение 2 мес (38 лет); г–е — через 2 года от начала терапии на фоне приема метилпреднизолона 8 мг и ритуксимаба 2,0 (40 лет); а, г — мышцы таза, б, д — бедер, в, е — голени (слева протокол T1-взвешенных изображений, справа — STIR)

Fig. 3. Limb girdle and lower extremities muscles' magnetic resonance imaging of patient D.: а–в — during 2 months methylprednisolone therapy 54 mg (38 years); г–е — 2 years after therapy started against the background of 8 mg methylprednisolone and 2.0 rituximab (40 years); а, г — limb muscles, б, д — thighs, в, е — low legs (T1-weighted images protocol on the left, STIR protocol on the right)

Также в исследуемом биоптате присутствуют нейрогенные изменения минимальной выраженности — атрофированные мышечные волокна со «слипшимися ядрами» (nuclear clumps) (рис. 5б).

При окраске трихромом по Маллори (рис. 5е), а также при окраске гематоксилином (рис. 5д), азуром II и эозином по А.А. Максимова (рис. 5ж) определяется выраженная базофилия большинства мышечных волокон, свидетельствующая о высокой интенсивности их регенерации. При использовании окраски трихромом по Гомори, при сопоставлении с другими, мышечные волокна с выраженной базофилией обладали диффузным распределением митохондрий (рис. 5в). Также выявлялись единичные мышечные волокна с субсарколеммным накоплением митохондрий и нормальным распределением митохондрий в центре мышечных волокон (рис. 5в).

Изменение выраженности жировой инфильтрации мышц на фоне проводимой терапии у пациентки Д. в возрасте 38 и 40 лет. Окружность бедер и голени.

Change in the severity of fat infiltration of muscles against the background of ongoing therapy in patient D. aged 38 and 40 years. Thighs and lower legs circumferences

Показатель Parameter	38 лет 38 years old	40 лет 40 years old
Стадия жировой инфильтрации мышцы по Е. Mercuri Fat infiltration stage of the muscle according to E. Mercuri		
<i>m. tensor fasciae late</i>	2b/4	3/4
<i>m. obturatorius externus</i>	0/0	1/1
<i>m. rectus femoris</i>	2a/1	2b/2a
<i>m. vastus lateralis</i>	2b/2b	3/3
<i>m. vastus intermedius</i>	2b/2b	3/3
<i>m. vastus medialis</i>	2b/2b	3/3
<i>m. adductor magnus</i>	1/1	2b/2a
<i>m. semimembranosus</i>	2b/1	3/2a
<i>m. tibialis anterior</i>	0/2b	0/2b
<i>c. mediale m. gastrocnemii</i>	4/4	4/4
<i>c. laterale m. gastrocnemii</i>	2a/1	2a/2a
Окружность конечности Limb circumference		
Окружность бедер в верхней трети, см Thigh circumference in upper third, cm	40/39	48,5/46,5
Окружность голени в средней трети, см Lower leg circumference in middle third, cm	29/29	33,5/32,5

При иммуногистохимической реакции с антителами к белкам CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, HLA-DR в эндомизии (рис. 6а), в зоне липоматоза и фиброза (рис. 6б) выявлены единичные очаги слабой периваскулярной инфильтрации CD3+-Т-лимфоцитами, представленными преимущественно CD4+-Т-лимфоцитами (рис. 6в). В зоне липоматоза определялись единичные CD8+-Т-лимфоциты (рис. 6д). Макрофаги (CD68+) детектировались в зоне липоматоза соединительной ткани, в эндо- и перимизии (рис. 6е). Кроме того, определялись единичные случаи массивной инвазии CD68+-макрофагов в мышечные волокна (рис. 6ж, з). В-лимфоциты (CD20+) и плазматические клетки (CD138+) в исследуемом материале не обнаружены (рис. 6и, к). Белок HLA-DR выявлялся в реактивно измененных эндотелиальных клетках (рис. 6м) и в макрофагах, как инвазированных в мышечные волокна, так и расположенных в интерстиции (рис. 6л).

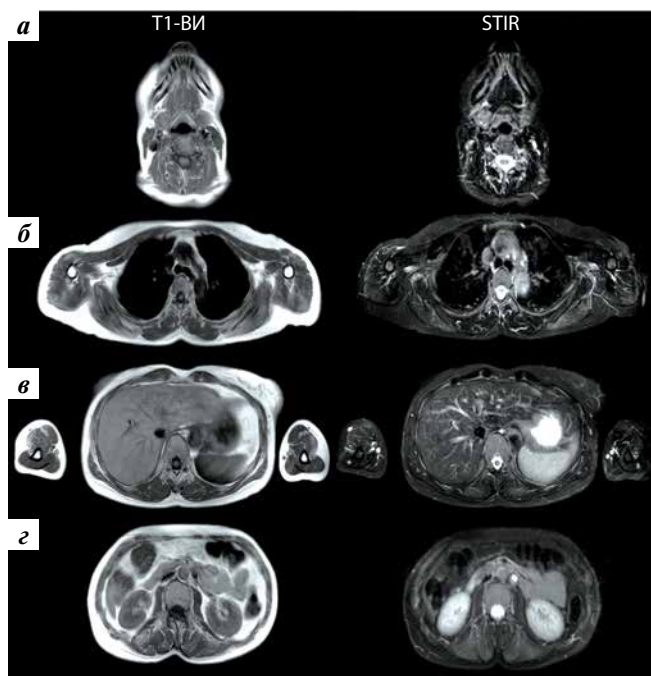


Рис. 4. Магнитно-резонансная томография аксиальной мускулатуры и плечевого пояса у пациентки Д. в 40 лет на фоне терапии метилпреднизолоном 8 мг и ритуксимабом 2,0: а – мышцы шеи, б – мышцы плечевого пояса на уровне Th3–4, в – мышцы туловища на уровне Th10–11, г – мышцы туловища на уровне L2 (слева протокол T1-взвешенных изображений, справа – STIR)

Fig. 4. Axial and shoulder girdle muscles' magnetic resonance imaging in patient D. at the age of 40 during therapy with 8 mg of methylprednisolone and 2.0 rituximab: а – neck muscles, б – shoulder girdle at the Th3–4 level, в – trunk muscles at the Th10–11 level, г – trunk muscles at the L2 level (T1-weighted images on the left, STIR protocol on the right)

При иммуногистохимической реакции с антителами к дисферлину выявлено отсутствие исследуемого белка в мышечной ткани пациентки при сравнении с положительным контролем (рис. 7).

Одной из частых причин ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией является относительно поздний возраст манифестации симптомов – 2–3-я декада жизни. Полимиозит обычно манифестирует у пациентов старше 18–20 лет [12, 28], а в среднем в 56 (36–76) лет [28, 29], тогда как средний возраст манифестации дисферлинопатий приходится на 17,9–22,7 года [14, 30, 31]. Однако вариабельность дебюта дисферлинопатии достаточно широка – от рождения до 73 лет [32, 33]. В представленном нами случае дебют произошел в 37 лет, что соответствует возрастному диапазону (31 (26,0–36,6) год [5–9, 13, 34–38]) ранее описанных случаев ложно диагностированного полимиозита с максимально поздним случаем манифестации в 58 лет [39]. Следует отметить, что дебюту дисферлинопатии предшествовал 5-летний период ферментемии с 32 лет, являющийся субклиническим этапом болезни, в течение которого пациентка успешно занималась легкой атлетикой. Активные занятия

спортом и даже наличие определенных достижений [26, 40–42] на субклинической стадии дисферлинопатии часто являются аргументом в пользу приобретенного воспалительного заболевания мышц. При дисферлинопатии субклинический статус существенно варьирует от 10 [43] до 50 лет [14] и в среднем составляет 18,5 (15,5–28,0) года [14, 35, 43–52].

Подострое или острое начало развития мышечной слабости также является фактором, способствующим ложной диагностике полимиозита у пациентов с дисферлинопатией [6, 34]. Однако в большинстве случаев ложной диагностики все же наблюдался хронический характер течения дисферлинопатии [7, 9, 27, 35–37, 53]. Спорадическое происхождение и отсутствие сведений о кровнородственном браке родителей описываемого пациента также послужили причинами ошибочной диагностики полимиозита, как и в других случаях дисферлинопатии [3, 5–7, 9, 34–36, 54].

Развитие симметричной проксимальной мышечной слабости преимущественно в ногах у пациентов с поясно-конечностным фенотипом дисферлинопатии расценивается как ключевой признак полимиозита [55, 56], что часто приводит к ошибочной диагностике [3, 6–9, 34, 39]. В ряде случаев дебют дисферлинопатии по типу Миоши также сопровождался ложной диагностикой полимиозита [5, 27, 35–38], несмотря на то, что поражение дистальных мышц нижних конечностей развивается при дерматомиозите и полимиозите крайне редко и только на поздних стадиях [56]. В то же время у пациентов с миозитом с включениями слабость разгибателей стоп является ранним и достаточно распространенным признаком (до 50 % случаев) [57]. Одним из важных дифференциальных клинических признаков воспалительных миопатий является слабость сгибателей шеи, не встречающаяся у пациентов с дисферлинопатией вплоть до поздней стадии болезни [58].

В представленном нами случае кроме проксимальной мышечной слабости отмечалась боль в икроножных мышцах, характерная для большинства пациентов с дисферлинопатией [5, 6, 27, 34, 54], нередко сопровождающаяся рецидивирующим отеком голеней [34, 35]. Кроме того, попытки снизить дозу ГКС у пациентов с дисферлинопатией иногда сопровождались усилением или возобновлением миалгии [27]. При дерматомиозите и полимиозите миалгия встречается примерно в 30 % случаев [12, 59]. Обратимое нарастание мышечной слабости и миалгии в период острых инфекционных заболеваний одинаково часто отмечается у пациентов с полимиозитом и дисферлинопатией за счет вторичного воспалительного процесса в скелетной мышечной ткани [60].

В дифференциальной диагностике дисферлинопатии от воспалительных миопатий существенную роль имеет атрофия икроножных мышц, имеющаяся к моменту манифестации мышечной слабости у пациентов с проксимально-дистальным фенотипом и миопатией

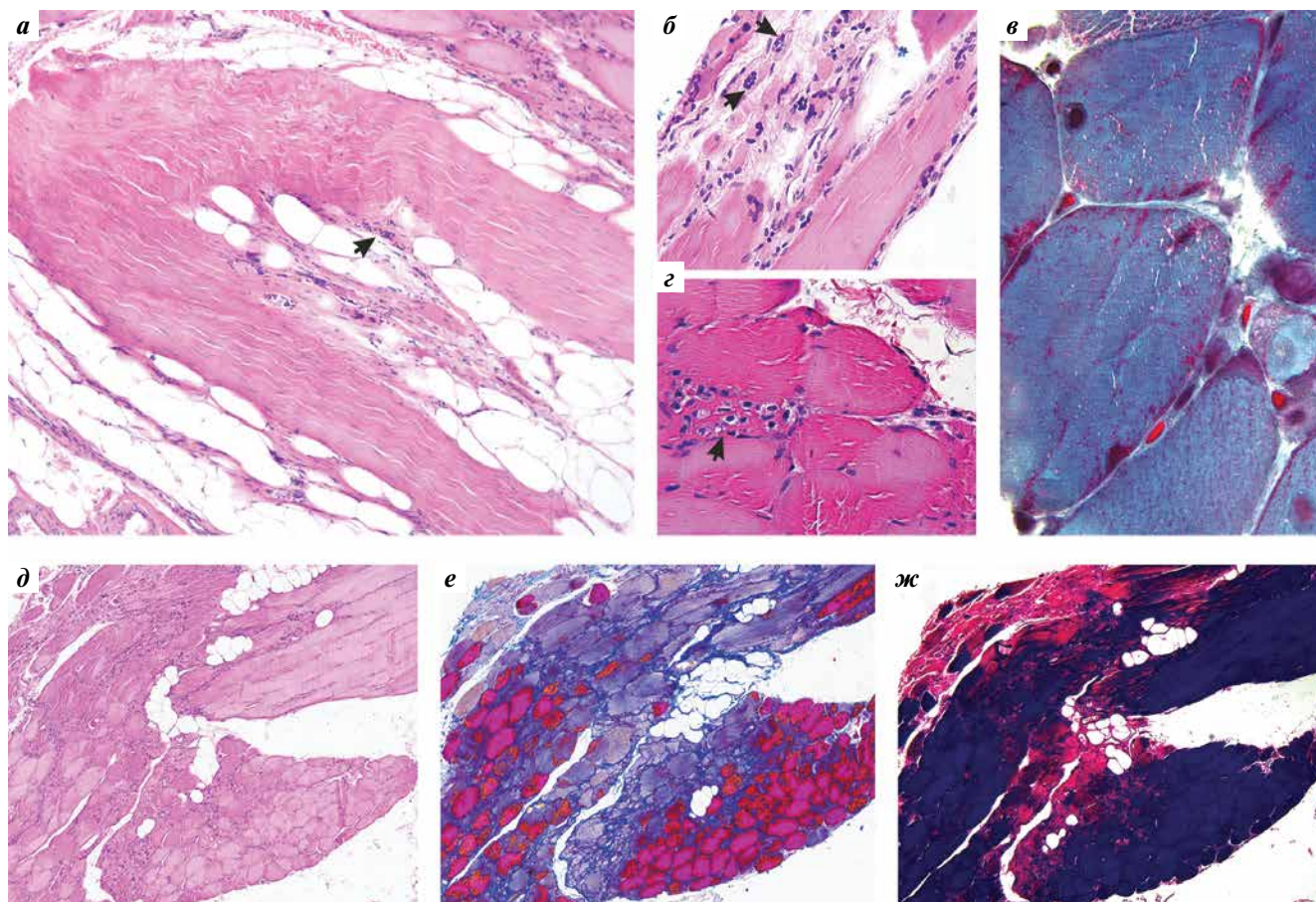


Рис. 5. Гистологическое исследование скелетных мышц: а, б — участок фиброза и липоматоза мышечной ткани с сохранившимися и атрофированными мышечными волокнами со «слипшимися ядрами» (стрелка) (окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$); в — базофильные волокна, среди которых определяются единичные волокна с субсарколеммальными скоплениями митохондрий (парафиновые срезы, окраска трихромом по Гомори в собственной модификации, $\times 1000$); г — некроз мышечного волокна (стрелка) с инвазией клетками макрофагального ряда (окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$); д—ж — цитоплазма значительной части регенерирующих мышечных волокон с признаками базофилии (д — однородный светло-розовый цвет при одновременной окраске гематоксилином и эозином; е — фиолетовый цвет (за счет фуксина); ж — темно-синий цвет из-за окраски азуром II); е — участки межмышечного фиброза синего цвета (д — окраска гематоксилином и эозином; е — окраска трихромом по Маллори; ж — окраска гематоксилином, азуром II и эозином по Максимову, $\times 50$)

Fig. 5. Histological examination of skeletal muscles: а, б — area of fibrosis and lipomatosis of muscle tissue, with preserved and atrophied muscle fibers with “clumped nuclei” (arrow) (hematoxylin and eosin staining, $\times 100$); в — basophilic fibers, among which single fibers with subsarcolemmal accumulations of mitochondria are determined (paraffin sections, Gomori trichrome staining, $\times 1000$); г — necrosis of the muscle fiber (arrow) with macrophages’ invasion (hematoxylin and eosin staining, $\times 400$); д—ж — cytoplasm of a significant part of regenerating muscle fibers with signs of basophilia (д — homogeneous light pink color with simultaneous staining with hematoxylin and eosin; е — purple color (due to fuchsin); ж — dark blue color due to staining with azure II); е — areas of intermuscular fibrosis of blue color (д — staining with hematoxylin and eosin staining; е — trichrome according to Mallory; ж — hematoxylin, azure II and eosin according to Maksimov, $\times 50$)

Миоши [7, 36, 37], тогда как при воспалительных миопатиях амиотрофии развиваются на более поздних этапах [58]. Снижение или отсутствие рефлексов ахилловых сухожилий также частый признак дисферлинопатии, манифестирующей как миопатия Миоши или проксимально-дистальный фенотип [7, 37, 38]. В представленном нами случае ахилловы рефлексy были оживлены и сопровождалась клоноидами. На момент дебюта болезни контрактуры сгибателей пальцев кистей и ахилловых сухожилий при отсутствии мышечной слабости в икроножных мышцах являются одним из частых и ранних признаков дисферлинопатии [61]. При этом аналогичные изменения описаны у пациентов

с ювенильным дерматомиозитом на поздних стадиях [12, 62].

При воспалительных миопатиях обязательно следует оценивать наличие внескелетных проявлений: субфебрилитета, анорексии, артралгии, потери массы тела, интерстициальных заболеваний легких [63].

Первоначальное выявление повышенных уровней АЛТ и АСТ на субклиническом этапе в нашем случае привело к ложной диагностике патологии билиарной системы, что обусловлено недостаточной информированностью врачей смежных специальностей о повышении уровней данных маркеров при патологии скелетных мышц [35, 64].

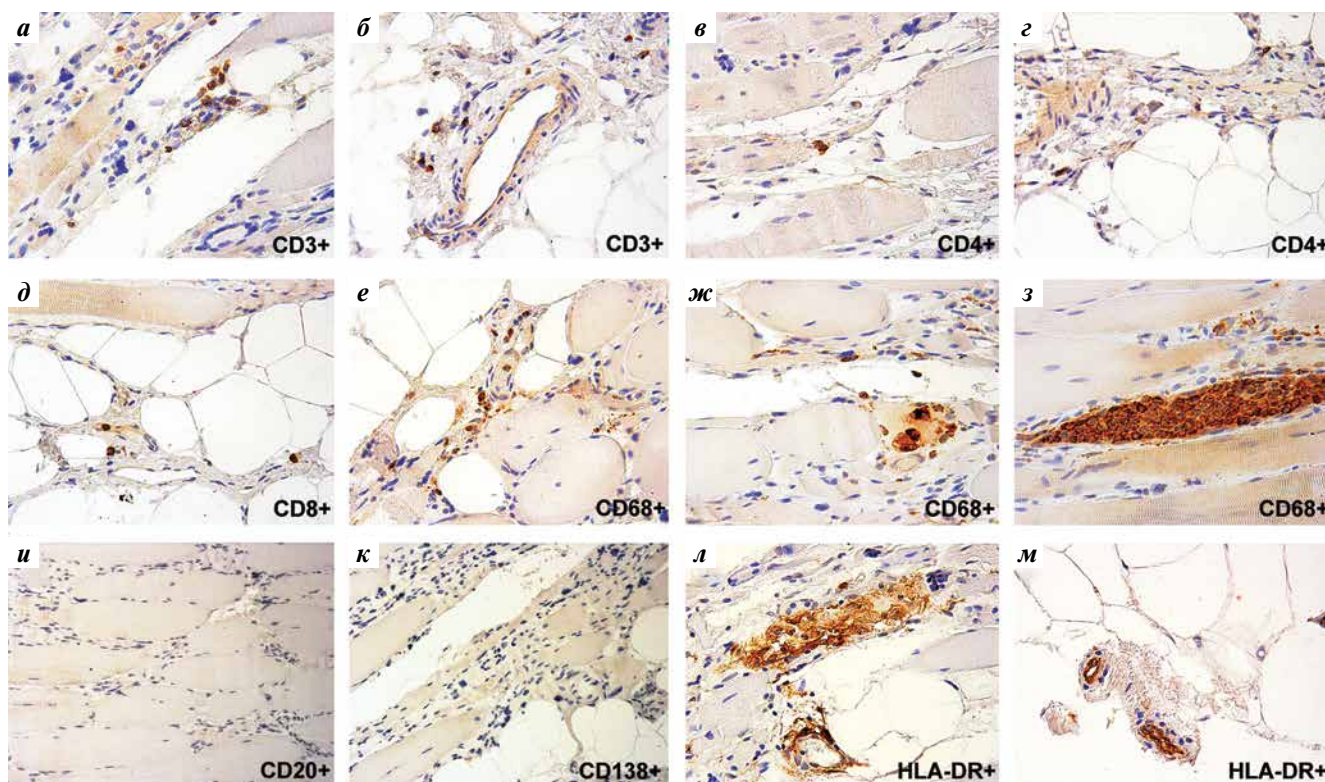


Рис. 6. Иммуногистохимическая реакция с антителами к белкам CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, HLA-DR: а – минимально выраженные периваскулярные очаги инфильтрации CD3+-Т-лимфоцитами в эндомизии мышечной ткани; б – в зонах липоматоза и фиброза (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD3, $\times 400$); в – минимально выраженные периваскулярные очаги инфильтрации CD4+-Т-лимфоцитами в эндомизии мышечной ткани; г – в зонах липоматоза и фиброза (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD4, $\times 400$); д – единичные CD8+-Т-лимфоциты в зоне липоматоза мышечной ткани (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD8, $\times 400$); е – CD68+-макрофаги в эндо- и перимизии. Инвазия CD68+ макрофагов в мышечные волокна: ж – поперечный, з – тангенциальный срез (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD68, $\times 400$); и – отсутствие CD20+-клеток, к – отсутствие CD138+-клеток в мышечной ткани (иммуногистохимическая реакция с антителами к CD20 и CD138, $\times 400$ (и), $\times 200$ (к)); л – HLA-DR определяется в макрофагах; м – HLA-DR в реактивно измененных эндотелиоцитах (иммуногистохимическая реакция с антителами к HLA-DR, $\times 400$)

Fig. 6. Immunohistochemical reaction (IHC) with antibodies to CD3, CD4, CD8, CD20, CD68, CD138, HLA-DR: а – minimal perivascular foci of CD3+ T-lymphocytes infiltration in the endomysium of muscle tissue; б – in areas of lipomatosis and fibrosis (IHC with anti-CD3 antibodies, $\times 400$); в – minimal perivascular foci of CD4+ T-lymphocytes infiltration in the endomysium of muscle tissue; г – in areas of lipomatosis and fibrosis (IHC with anti-CD4 antibodies, $\times 400$); д – single CD8+ T-lymphocytes in the area of muscle tissue lipomatosis (IHC with anti-CD8 antibodies, $\times 400$); е – CD68+ macrophages in endo- and perimysium. Invasion of CD68+ macrophages into muscle fibers: ж – transverse, з – tangential section (IHC with anti-CD68 antibodies, $\times 400$); и – absence of CD20+ cells, к – CD138+ cells in the muscle tissue (IHC with antibodies to CD20 and CD138, $\times 400$ (и), $\times 200$ (к)); л – HLA-DR is determined in macrophages; м – HLA-DR is determined in reactive endotheliocytes (IHC with antibodies to HLA-DR, $\times 400$)

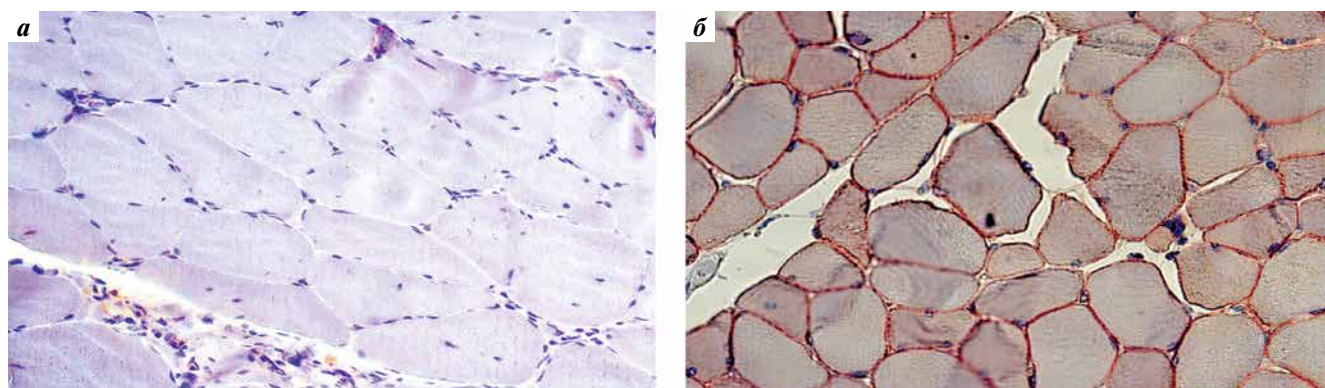


Рис. 7. Иммуногистохимическая реакция с антителами к дисферлину: а – отсутствие белка дисферлина в саркоплазматической мембране и цитоплазме мышечных волокон пациента; б – субсарколеммное окрашивание белка дисферлина в контрольном образце (иммуногистохимическая реакция с антителами к дисферлину, $\times 200$)

Fig. 7. Immunohistochemical reaction with dysferlin antibodies: а – absence of dysferlin in the sarcoplasmic membrane and cytoplasm of the patient's muscle fibers; б – subsarcolemmal staining of the dysferlin protein in the control sample (immunohistochemical reaction with dysferlin antibodies, $\times 200$)

Значительное повышение уровня КФК характерно как для пациентов с дисферлинопатией (10–100 раз) [61], так и для пациентов с полимиозитом (5–50 раз) [58], что затрудняет их лабораторную дифференцировку. Повышение уровня КФК от 1570 до 3468 Ед/л (7–17-кратное повышение) в представленном случае не выходило за пределы диапазона, характерного для полимиозита, и в то же время соответствовало вариабельности уровня КФК в ранее описанных случаях ложной диагностики полимиозита – 7000 (3256–9600) Ед/л [5–9, 13, 34–38].

Важно отметить, что изменение уровней КФК, лактатдегидрогеназы, АСТ, АЛТ коррелирует с активностью воспалительных миопатий и снижается в ходе проводимой терапии [58], в отличие от пациентов с дисферлинопатией, у которых сохраняется повышение уровня КФК с колебанием в определенном индивидуальном диапазоне [5–9, 13, 34–38].

Дифференциальное значение имеют лимфоцитоз, тромбоцитоз и повышение скорости оседания эритроцитов, а также уровней фибриногена и С-реактивного белка в большинстве случаев воспалительных миопатий [58], в отличие от дисферлинопатии [3].

В описываемом нами случае и в большинстве представленных примеров ложной диагностики полимиозита при дисферлинопатии МРТ мышц не проводилась на первичном этапе обследования [7, 36, 39, 54]. Данный факт не позволил своевременно выявить признаки длительно существовавшего мышечно-дистрофического процесса – участков субтотального и тотального жирового замещения отдельных мышц. Показанием к проведению МРТ в нашем случае послужило отсутствие должного эффекта от проводимой иммуносупрессивной терапии в течение года, применение которой нивелировало отечные изменения мышц, имеющие важное дифференциально-диагностическое значение [65, 66].

В мышцах таза и бедер наблюдались минимальные отечные диффузные изменения на STIR-изображениях, которые могут наблюдаться как при дисферлинопатии, так и при полимиозите [65]. Однако в *caput laterale m. gastrocnemii* сохранялись выраженные отечные изменения, свидетельствующие об активном мышечно-дистрофическом процессе, наблюдаемом при дисферлинопатии [66].

Выявленный МР-паттерн жировой инфильтрации (*m. tensor fasciae latae, m. vastus lateralis, intermedius et medialis, caput mediale m. gastrocnemii*) мог быть рассмотрен как проявление полимиозита или миозита с включениями при возрасте дебюта старше 50 лет и большей длительностью болезни [65, 67]. Следует отметить, что переднедоминантный МР-паттерн жировой инфильтрации является достаточно редким вариантом дисферлинопатии и встречается в 14–16 % случаев [26, 66, 68], что является причиной задержки диагностики поясно-конечностного фенотипа дисферлинопатии.

Несмотря на иммуносупрессивную терапию, через 2 года наблюдения выявлены признаки прогрессирующего жирового замещения мышц.

Неспецифические изменения первично-мышечного типа при игольчатой электромиографии также не позволяют дифференцировать воспалительные миопатии от дисферлинопатии [12, 36, 38, 61].

В случае дифференциальной диагностики воспалительных и наследственных миопатий чрезвычайно важно выполнять забор биоптата из участка отечных изменений мышц на основании данных МРТ (STIR), что обеспечивает максимально полноценный анализ лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата без необходимости выполнения повторных биопсий [9, 12, 69]. В нашем и большинстве ранее представленных случаев [5, 6, 8, 34, 36, 39] биоптат брали из *m. vastus lateralis* без предварительной оценки мышц с помощью МРТ. Следует отметить, что изменения в результатах биопсии мышц при дисферлинопатии могут быть весьма вариабельны в зависимости от места забора биоптата [37, 44]. При фенотипе Миоши выраженные воспалительные изменения наблюдались в клинически менее пораженных мышцах [37, 38]. Данный факт позволяет предположить, что инфильтрация воспалительными клетками может быть относительно ранней гистопатологической особенностью у пациентов с дисферлинопатией до развития очевидных дистрофических изменений [37].

Наличие значительного количества регенерирующих мышечных волокон создает впечатление о приобретенном характере мышечно-дистрофического процесса [5–7, 37], хотя признаки регенерации встречаются при дисферлинопатии так же часто [70].

В исследуемом биоптате также выявлялись единичные мышечные волокна с субсарколеммным накоплением митохондрий, которые рядом исследователей интерпретируются как маркеры хронической денервации мышц [71]. Единичные угловатые атрофированные волокна на фоне выраженных миопатических изменений свидетельствуют об агрессивном и хроническом течении миодистрофического процесса, что объясняет наложение признаков нейрогенного паттерна поражения [72].

Основной причиной ложной диагностики полимиозита у пациентов с дисферлинопатией является обнаружение лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата, наблюдаемого в 36–70 % случаев [4, 13]. Лимфоцитарно-макрофагальный инфильтрат является практически обязательным атрибутом воспалительных миопатий, за исключением аутоиммунного некротизирующего миозита [12, 58]. При сравнении с полимиозитом при дисферлинопатии наблюдается меньшая выраженность инфильтрата в целом [73]. При дисферлинопатии наблюдается преимущественно периваскулярный тип инфильтрата [9, 35, 37, 38], хотя встречаются также перимизимальный и эндомизимальный типы [5, 6, 37, 39] или их комбинация [7, 37]. В нашем и ряде

других случаев [5, 6, 37, 39] невыраженный инфильтрат имел перимизиальный и эндомизиальный характер и преобладал над периваскулярным, что также характерно для полимиозита [11, 58]. Наличие воспалительных инфильтратов в биоптатах мышц при дисферлинопатии связывают с более высокой скоростью прогрессирования болезни [14], однако в представленном случае процесс имел медленно прогрессирующий характер.

Отсутствие иммуногистохимической верификации клеточного состава инфильтрата при первичной оценке мышечного биоптата в представленном нами и большинстве ранее описанных случаев [35, 38, 39] не позволяет решить главную задачу — определить первичность воспалительного процесса в скелетной мышце [11]. При полимиозите и миозите с включениями первичность воспаления определяется преобладанием CD8⁺-лимфоцитов в инфильтрате и их инвазией в интактные мышечные волокна [11, 55, 58]. При вторичном воспалительном процессе основу инфильтрата составляют макрофаги, внедряющиеся в некротизированные волокна, гибель которых может быть обусловлена наследственным мышечно-дистрофическим процессом [6, 11].

При повторном анализе биоптата выявленный нами преимущественно макрофагальный и, в меньшей степени, лимфоцитарный (CD4⁺ и CD8⁺) инфильтрат соответствовал ранее описанным изменениям при дисферлинопатии [7, 34, 73]. При полимиозите лимфоциты CD4⁺ и макрофаги присутствуют практически в равных пропорциях [74]. Имеется сообщение о сходной закономерности при дисферлинопатии [13]. Следует отметить, что среди лимфоцитов в инфильтрате при дисферлинопатии в большинстве случаев преобладают CD4⁺, тогда как CD8⁺ и CD20⁺, CD138⁺ встречаются редко или вообще отсутствуют [3, 8, 13, 54, 74].

Для повышения эффективности диагностики также целесообразна оценка экспрессии МНС I типа на поверхности мышечных волокон, подвергшихся инвазии, что является одним из ключевых признаков полимиозита и миозита с включениями [11, 58, 75]. Однако гиперэкспрессия МНС I типа на поверхности сарколеммы мышечных волокон у пациентов с дисферлинопатией также встречается в 71,4 % случаев, а при полимиозите — в 100 % [10, 34, 73, 74]. Поэтому оценка экспрессии МНС I типа является дополнительным методом дифференциальной диагностики со специфичностью 95 % [76].

Применение дополнительных иммуногистохимических реакций с C5b-9 (маркер мембран-атакующего комплекса) имеет неоднозначное значение в дифференциальной диагностике дисферлинопатии и полимиозита. В частности, выявлены положительные иммуногистохимические реакции с C5b-9 на поверхности интактных мышечных волокон у пациентов с дисферлинопатией [77]. Подобные изменения обнаружены и при других

миопатиях — при лице-лопаточно-конечностной мышечной дистрофии и некоторых поясно-конечностных мышечных дистрофиях, а также при отрицательных иммуногистохимических реакциях у пациентов с воспалительными миопатиями [78]. Однако в 2015 г. X. Yin и соавт. продемонстрировали равную встречаемость положительных иммуногистохимических реакций с C5b-9 у пациентов с дисферлинопатией и полимиозитом [74].

Выявленные реактивные изменения сосудов носят неспецифический вторичный характер, в отличие от первичного поражения сосудов с уменьшением их плотности в мышечной ткани при дерматомиозите [11].

При иммуногистохимической реакции с анти-dysf получена отрицательная реакция, свидетельствующая о полном отсутствии белка дисферлина в образце мышечной ткани. Однако в случаях изменения иммунолокализации дисферлина следует исключить неспецифический характер данных проявлений, наблюдаемых при кальпаинопатии, дистрофинопатии и саркогликанопатии [79]. В таких случаях подтверждающим тестом является вестерн-блоттинг белка дисферлина в мышечном биоптате [6, 7, 27, 34] или моноцитах периферической крови [5, 36].

В представленном нами случае факт отсутствия белка дисферлина в биоптате мышцы привел к необходимости целенаправленного поиска мутаций в гене *DYSF* с помощью полноэкзомного секвенирования, несмотря на отрицательный результат при использовании панели нервно-мышечных болезней, включающей 82 гена. Выявленная при полноэкзомном секвенировании ранее не описанная миссенс-мутация в гетерозиготном состоянии в *DYSF* потребовала поиска крупных делеций/дупликаций в этом гене. При MLPA была выявлена дупликация 18, 19, 20, 22, 24-го экзонов.

В связи с ложной диагностикой полимиозита в представленном нами случае пациентка получала комбинированную иммуносупрессивную терапию в течение 4 лет. После начала ежедневной терапии ГКС были отмечены купирование миалгии, уменьшение ощущения тяжести в мышцах при отсутствии увеличения мышечной силы, что расценено как минимально выраженный первоначальный положительный эффект, описанный ранее R. Scalco и соавт. (2017) [27]. Однако в большинстве представленных случаев назначение терапии ГКС (от 0,5–1,0 мг/кг/сут) сопровождалось либо отсутствием эффекта [5, 9, 34, 35, 37, 38], либо медленным прогрессированием мышечной слабости [3, 7, 8, 54] или даже очевидным ухудшением статуса [6]. В представленном нами случае в течение 7 мес терапии ГКС первоначальное улучшение оставалось стабильным [9, 24].

Применение комбинации ГКС и цитостатических препаратов, в частности метотрексата, не сопровождалось увеличением мышечной силы, что было отмечено ранее [5, 7–9], так же как при использовании азатиоприна [5, 8, 9, 34, 39, 54], циклоспорина А [8, 34], циклофосфида [6, 9, 34] и микофенолата мофетила [5, 8].

Комбинация цитостатиков с операциями плазмобластического обмена или внутривенными иммуноглобулинами [8, 9] также не приводила к увеличению силы мышц [6].

На фоне комбинации малых доз ГКС (8 мг/сут) и терапии ритуксимабом (1000 мг/год) наблюдалось субъективное уменьшение мышечной слабости, однако объективно выявлено лишь незначительное снижение кистевой динамометрии с 21 до 18 кгс за 2 года наблюдения. В 2010 г. A. Legario и соавт. описали увеличение силы в мышцах плечевого и тазового поясов у пациентов с дисферлинопатией, включая кистевой хват на фоне ритуксимаба [80], что не было подтверждено в других работах [5, 8].

Как сообщалось ранее, назначение ГКС и цитостатиков не позволило снизить уровни КФК, АЛТ, АСТ [6], что, вероятно, связано с перманентным фактором нарушения целостности сарколеммы при дисферлинопатии [81, 82]. Однако в ряде наблюдений отмечено как повышение уровня КФК [7, 35], так и его очевидное снижение [34]. Снижение уровня КФК не наблюдалось и при комбинации ГКС с цитостатиками и внутривенными иммуноглобулинами [9]. Отсутствие прироста уровней КФК, АЛТ, АСТ на фоне терапии в нашем случае, вероятно, связано со стабилизацией вторичного воспалительного процесса в мышечной ткани. Следует отметить, что в период приема метотрексата было отмечено статистически значимое повышение уровня АЛТ с последующим снижением после отмены, что, вероятно, связано с гепатотоксическим эффектом препарата [83].

Таким образом, следует настороженно относиться к диагнозу стероидрезистентного полимиозита и во всех случаях пересматривать его [5, 6, 27, 34].

Комбинация таких признаков, как подострое начало проксимальной мышечной слабости [3, 6, 34], сопровождающейся болью и отеком мышц [6, 27, 34], спорадический характер [6, 34], наличие лимфоцитарно-макрофагального инфильтрата периваскулярного и эндомизимального типов [7, 35, 38], приводила к ложному диагнозу полимиозита в 25 % случаев у пациентов с дисферлинопатией [14].

Таким образом, полимиозит остается диагнозом исключения не только клинически, но и патогистологически. В случаях с очевидной рефрактерной воспалительной миопатией необходим своевременный забор мышечного биоптата из участка максимально выраженного отека (по данным STIR) с последующей иммуногистохимической оценкой состава инфильтрата, а также паттерна и степени иммуноокрашивания белка дисферлина.

Своевременная постановка диагноза дисферлинопатии позволяет избежать эскалации иммуносупрессивной терапии с целью достижения клинического эффекта и, как результат, высокого риска развития побочных эффектов.

Применение малых доз ГКС, цитостатической терапии и ритуксимаба не ухудшает течение дисферлинопатии и не влияет на уровень ферментемии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Mammen A.L. Which nonautoimmune myopathies are most frequently misdiagnosed as myositis? *Curr Op Rheumatol* 2017;29:618–22. DOI: 10.1097/bor.0000000000000441
- Barp A., Bellance R., Malfatti E. et al. Late onset multiple Acyl-CoA dehydrogenase deficiency (MADD) myopathy misdiagnosed as polymyositis. *J Clin Rheumat* 2020;26:e125–e127. DOI: 10.1097/rhu.0000000000001000
- Xu C., Chen J., Zhang Y., Li J. Limb-girdle muscular dystrophy type 2B misdiagnosed as polymyositis at the early stage: Case report and literature review. *Medicine* 2018;97:e10539. DOI: 10.1097/md.00000000000010539
- Fanin M., Angelini C. Muscle pathology in dysferlin deficiency. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2002;28:461–70. DOI: 10.1046/j.1365-2990.2002.00417.x
- Loureiro Amigo J., Gallardo E., Gallano P., Grau-Junyent J.M. Dysferlinopathy masquerading as a refractory polymyositis. *Med Clin* 2015;145:414–5. DOI: 10.1016/j.medcli.2014.12.009
- Benveniste O., Romero N.B. Myositis or dystrophy? Traps and pitfalls. *Presse Medicale* 2011;40:e249–55. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.11.023
- Tang J., Song X., Ji G. et al. A novel mutation in the *DYSF* gene in a patient with a presumed inflammatory myopathy. *Neuropathology* 2018. DOI: 10.1111/neup.12474
- Ceccon G., Lehmann H.C., Neuen-Jacob E. et al. Therapy-resistant polymyositis – is the diagnosis correct? *Zeitschrift für Rheumatologie* 2017;76:640–3. DOI: 10.1007/s00393-017-0326-0
- Griger Z., Nagy-Vincze M., Bodoki L. et al. Late onset dysferlinopathy mimicking treatment resistant polymyositis. *Joint, Bone, Spine* 2016;83:355, 356. DOI: 10.1016/j.jbspin.2015.03.017
- Jethwa H., Jacques T.S., Gunny R. et al. Limb girdle muscular dystrophy type 2B masquerading as inflammatory myopathy: case report. *Pediatr Rheumatol Online J* 2013;11:19. DOI: 10.1186/1546-0096-11-19
- Dalakas M.C. Muscle biopsy findings in inflammatory myopathies. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:779–98. DOI: 10.1016/s0889-857x(02)00030-3
- Dalakas M.C., Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003;362:971–82. DOI: 10.1016/s0140-6736(03)14368-1
- Gallardo E., Rojas-García R., de Luna N. et al. Inflammation in dysferlin myopathy: immunohistochemical characterization of 13 patients. *Neurology* 2001;57:2136–8. DOI: 10.1212/wnl.57.11.2136
- Nguyen K., Bassez G., Krahn M. et al. Phenotypic study in 40 patients with dysferlin gene mutations: high frequency of atypical phenotypes. *Arch Neurol* 2007;64:1176–82. DOI: 10.1001/archneur.64.8.1176
- Vinit J., Samson M., Jr., Gaultier J.B. et al. Dysferlin deficiency treated like refractory polymyositis. *Clin Rheumatol* 2010;29:103–6. DOI: 10.1007/s10067-009-1273-1
- Fitzsimons R.B. Facioscapulohumeral dystrophy: the role of inflammation. *Lancet* 1994;344:902, 903. DOI: 10.1016/s0140-6736(94)92263-2
- Arahata K., Ishihara T., Fukunaga H. et al. Inflammatory response in facioscapulohumeral muscular dystrophy (FSHD): immunocytochemical and genetic analyses. *Muscle Nerve Suppl* 1995:S56–66.
- Statland J.M., Shah B., Henderson D. et al. Muscle pathology grade for facioscapulohumeral muscular dystrophy biopsies. *Muscle Nerve* 2015;52:521–6. DOI: 10.1002/mus.24621

19. Darin N., Kroksmark A.K., Ahlander A.C. et al. Inflammation and response to steroid treatment in limb-girdle muscular dystrophy 21. *Eur J Paediatr Neurol* 2007;11:353–7. DOI: 10.1016/j.ejpn.2007.02.018
20. Krahn M., Goicoechea M., Hanisch F. et al. Eosinophilic infiltration related to CAPN3 mutations: a pathophysiological component of primary calpainopathy? *Clin Genet* 2011;80: 398–402. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2010.01620.x
21. Moraitis E., Foley A.R., Pilkington C.A. et al. Infantile-onset LMNA-associated Muscular Dystrophy Mimicking Juvenile Idiopathic Inflammatory Myopathy. *J Rheumatol* 2015;42:1064–6. DOI: 10.3899/jrheum.140554
22. Marago I., Roberts M., Roncaroli F. et al. Limb girdle muscular dystrophy R12 (LGMD 2L, anoctaminopathy) mimicking idiopathic inflammatory myopathy: key points to prevent misdiagnosis. *Rheumatology* 2021. DOI: 10.1093/rheumatology/keab553
23. Hilton-Jones D. Myositis mimics: how to recognize them. *Curr Opin Rheumatol* 2014;26:663–70. DOI: 10.1097/bor.0000000000000101
24. Hoffman E.P., Rao D., Pachman L.M. Clarifying the boundaries between the inflammatory and dystrophic myopathies: insights from molecular diagnostics and microarrays. *Rheum Dis Clin North Am* 2002;28:743–57. DOI: 10.1016/s0889-857x(02)00031-5
25. Mastaglia F.L. When the treatment does not work: polymyositis. *Pract Neurol* 2008;8:170–4. DOI: 10.1136/jnnp.2007.142562
26. Angelini C., Peterle E., Gaiani A. et al. Dysferlinopathy course and sportive activity: clues for possible treatment. *Acta Myologica* 2011;30:127–32.
27. Scalco R.S., Lorenzoni P.J., Lynch D.S. et al. Polymyositis without Beneficial Response to Steroid Therapy: Should Miyoshi Myopathy be a Differential Diagnosis? *Am J Case Rep* 2017;18:17–21. DOI: 10.12659/ajcr.900970
28. Marie I., Hatron P.Y., Levesque H. et al. Influence of age on characteristics of polymyositis and dermatomyositis in adults. *Medicine* 1999;78:139–47. DOI: 10.1097/00005792-199905000-00001
29. Lynn S.J., Sawyers S.M., Moller P.W. et al. Adult-onset inflammatory myopathy: North Canterbury experience 1989–2001. *Intern Med J* 2005;35:170–3. DOI: 10.1111/j.1445-5994.2004.00764.x
30. Umakhanova Z.R., Bardakov S.N., Mavlikeev M.O. et al. Twenty-year clinical progression of dysferlinopathy in patients from Dagestan. *Front Neurol* 2017;8:77. DOI: 10.3389/fneur.2017.00077
31. Ueyama H., Kumamoto T., Horinouchi H. et al. Clinical heterogeneity in dysferlinopathy. *Intern Med* 2002;41:532–6. DOI: 10.2169/internalmedicine.41.532
32. Paradis C., Gonzalez-Quereda L., De Luna N. et al. A new phenotype of dysferlinopathy with congenital onset. *Neuromusc Disord* 2009;19:21–5. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.09.015
33. Klinge L., Dean A.F., Kress W. et al. Late onset in dysferlinopathy widens the clinical spectrum. *Neuromusc Disord* 2008;18:288–90. DOI: 10.1016/j.nmd.2008.01.004
34. Angelini C., Grisold W., Nigro V. Diagnosis by protein analysis of dysferlinopathy in two patients mistaken as polymyositis. *Acta Myol* 2011;30:185–7.
35. Li F., Yin G., Xie Q., Shi G. Late-onset dysferlinopathy presented as “liver enzyme” abnormalities: a technical note. *J Clin Rheumatol* 2014;20:275–7. DOI: 10.1097/rhu.0000000000000126
36. Pradhan S. Diamond on quadriceps: A frequent sign in dysferlinopathy. *Neurology* 2008;70(4):322. DOI: 10.1212/01.wnl.0000298091.07609.a0
37. Rowin J., Meriggioli M.N., Cochran E.J., Sanders D.B. Prominent inflammatory changes on muscle biopsy in patients with Miyoshi myopathy. *Neuromusc Disord* 1999;9:417–20. DOI: 10.1016/s0960-8966(99)00041-3
38. Austin S.G., Pappolla M.A., Dimachkie M., Vriesendorp F.J. A confusing case of Miyoshi distal myopathy. *Muscle Nerve* 1995;18:922, 923.
39. Pimentel L.H., Alcantara R.N., Fontenele S.M. et al. Limb-girdle muscular dystrophy type 2B mimicking polymyositis. *Arq Neuropsiquiatr* 2008;66:80–82. DOI: 10.1590/s0004-282x2008000100019
40. Moore U.R., Jacobs M., Fernandez-Torron R. et al. Teenage exercise is associated with earlier symptom onset in dysferlinopathy: a retrospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2018;89:1224–6. DOI: 10.1136/jnnp-2017-317329
41. Moore U., Jacobs M., Fernandez-Torron R. et al. Intensive teenage activity is associated with greater muscle hyperintensity on T1W magnetic resonance imaging in adults with dysferlinopathy. *Front Neurol* 2020;11:613446. DOI: 10.3389/fneur.2020.613446
42. Mahjneh I., Marconi G., Bushby K. et al. Dysferlinopathy (LGMD2B): a 23-year follow-up study of 10 patients homozygous for the same frameshifting dysferlin mutations. *Neuromusc Disord* 2001;11:20–6. DOI: 10.1016/s0960-8966(00)00157-7
43. Cupler E.J., Bohlega S., Hessler R. et al. Miyoshi myopathy in Saudi Arabia: clinical, electrophysiological, histopathological and radiological features. *Neuromusc Disord* 1998;8:321–6. DOI: 10.1016/s0960-8966(98)00026-1
44. Galassi G., Rowland L.P., Hays A.P. et al. High serum levels of creatine kinase: asymptomatic prelude to distal myopathy. *Muscle Nerve* 1987;10:346–50. DOI: 10.1002/mus.880100411
45. Argov Z., Sadeh M., Mazor K. et al. Muscular dystrophy due to dysferlin deficiency in Libyan Jews. Clinical and genetic features. *Brain* 2000;123(Pt 6):1229–37. DOI: 10.1093/brain/123.6.1229
46. Prella A., Sciacco M., Tancredi L. et al. Clinical, morphological and immunological evaluation of six patients with dysferlin deficiency. *Acta Neuropathol* 2003;105:537–42. DOI: 10.1007/s00401-002-0654-1
47. Suzuki N., Aoki M., Takahashi T. et al. Novel dysferlin mutations and characteristic muscle atrophy in late-onset Miyoshi myopathy. *Muscle Nerve* 2004;29:721–23. DOI: 10.1002/mus.20025
48. Okahashi S., Ogawa G., Suzuki M. et al. Asymptomatic sporadic dysferlinopathy presenting with elevation of serum creatine kinase. Typical distribution of muscle involvement shown by MRI but not by CT. *Intern Med* 2008;47:305–7. DOI: 10.2169/internalmedicine.47.0519
49. Kobayashi Y., Takahashi T., Sumi H. et al. A case of dysferlinopathy asymptomatic for 10 years after an episode of transient muscle weakness. *Clin Neurol* 2012;52:495–8. DOI: 10.5692/clinicalneuro.52.495
50. Xi J., Blandin G., Lu J. et al. Clinical heterogeneity and a high proportion of novel mutations in a Chinese cohort of patients with dysferlinopathy. *Neurol India* 2014;62:635–9. DOI: 10.4103/0028-3886.149386
51. Aasen T., Achdjan H., Usta Y., Nanda R. Dysferlin-deficient muscular dystrophy identified through laboratory testing for elevated aminotransferases. *ACG Case Rep J* 2016;3:127–9. DOI: 10.14309/crj.2016.22
52. Kulankrakorn K., Sangruchi T. Discordant manifestation in brothers with Miyoshi myopathy. *J Neurol Sci* 2017;373:86, 87. DOI: 10.1016/j.jns.2016.12.032
53. Cho H.J., Sung D.H., Kim E.J. et al. Clinical and genetic analysis of Korean patients with Miyoshi myopathy: identification of three novel mutations in the *DYSF* gene. *J Korean Med Sci* 2006;21: 724–7. DOI: 10.3346/jkms.2006.21.4.724
54. Selva-O'Callaghan A., Labrador-Horrillo M., Gallardo E. et al. Muscle inflammation, autoimmune Addison's disease and sarcoidosis in a patient with dysferlin deficiency. *Neuromusc Disord* 2006;16:208, 209. DOI: 10.1016/j.nmd.2006.01.005
55. Rider L.G., Ruperto N., Pistorio A. et al. 2016 ACR-EULAR adult dermatomyositis and polymyositis and juvenile dermatomyositis response criteria-methodological aspects. *Rheumatology* 2017;56:1884–93. DOI: 10.1093/rheumatology/kex226
56. Sasaki H., Kohsaka H. Current diagnosis and treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Modern Rheumatol* 2018;28:913–21. DOI: 10.1080/14397595.2018.1467257
57. Mantegazza R., Bernasconi P., Confalonieri P., Cornelio F. Inflammatory myopathies and systemic disorders: a review of immunopathogenetic mechanisms and clinical features. *J Neurol* 1997;244:277–87. DOI: 10.1007/s004150050087

58. Findlay A.R., Goyal N.A., Mozaffar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve* 2015;51:638–56. DOI: 10.1002/mus.24566
59. Greenberg S.A. Inflammatory myopathies: evaluation and management. *Semin Neurol* 2008;28:241–9. DOI: 10.1055/s-2008-1062267
60. Choi J.H., Park Y.E., Kim S.I. et al. Differential immunohistological features of inflammatory myopathies and dysferlinopathy. *J Korean Med Sci* 2009;24:1015–23. DOI: 10.3346/jkms.2009.24.6.1015
61. Fanin M., Angelini C. Progress and challenges in diagnosis of dysferlinopathy. *Muscle Nerve* 2016;54:821–35. DOI: 10.1002/mus.25367
62. Kishi T., Warren-Hicks W., Bayat N. et al. Corticosteroid discontinuation, complete clinical response and remission in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology* 2021;60:2134–45. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa371
63. Schnabel A., Hellmich B., Gross W.L. Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. *Curr Rheumatol Rep* 2005;7:99–105. DOI: 10.1007/s11926-005-0061-4
64. Brüß M., Homann J., Molderings G.J. Dysferlinopathy as an extrahepatic cause for the elevation of serum transaminases. *Medizinische Klinik* 2004;99:326–9. DOI: 10.1007/s00063-004-1046-1
65. Ukichi T., Yoshida K., Matsushima S. et al. MRI of skeletal muscles in patients with idiopathic inflammatory myopathies: characteristic findings and diagnostic performance in dermatomyositis. *RMD Open* 2019;5:e000850. DOI: 10.1136/rmdopen-2018-000850
66. Jin S., Du J., Wang Z. et al. Heterogeneous characteristics of MRI changes of thigh muscles in patients with dysferlinopathy. *Muscle Nerve* 2016;54:1072–9. DOI: 10.1002/mus.25207
67. Kubínová K., Dejthepaporn R., Mann H. et al. The role of imaging in evaluating patients with idiopathic inflammatory myopathies. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(Suppl 114):74–81.
68. Bardakov S.N., Tsargush V.A., Carlier P.G. et al. Magnetic resonance imaging pattern variability in dysferlinopathy. *Acta Myol* 2021;40:158–71. DOI: 10.36185/2532-1900-059
69. Prayson R.A. Diagnostic yield associated with multiple simultaneous skeletal muscle biopsies. *Am J Clin Pathol* 2006;126:843–8. DOI: 10.1309/78b3m0tgjyt4ruum
70. Rosales X.Q., Gastier-Foster J.M., Lewis S. et al. Novel diagnostic features of dysferlinopathies. *Muscle Nerve* 2010;42:14–21. DOI: 10.1002/mus.21650
71. Yoshida K. Morphological study of muscle fibers stained red by modified Gomori trichrome staining with special reference to smooth red fibers. *Hokkaido J Med Sci* 1997;72:163–80.
72. De Girolami U., Nachmanoff D., Specht L. Diseases of skeletal muscle. *Neuropathology* 1997;7:17–63.
73. Confalonieri P., Oliva L., Andreetta F. et al. Muscle inflammation and MHC class I up-regulation in muscular dystrophy with lack of dysferlin: an immunopathological study. *J Neuroimmunol* 2003;142:130–6. DOI: 10.1016/s0165-5728(03)00255-8
74. Yin X., Wang Q., Chen T. et al. CD4+ cells, macrophages, MHC-I and C5b-9 involve the pathogenesis of dysferlinopathy. *Intern J Clin Experiment Pathol* 2015;8:3069–75.
75. Gherardi R.K. Pathogenic aspects of dermatomyositis, polymyositis and overlap myositis. *La Presse Médicale* 2011;40(4):e209–e218. DOI: 10.1016/j.lpm.2010.12.013
76. Van der Pas J., Hengstman G.J., ter Laak H.J. et al. Diagnostic value of MHC class I staining in idiopathic inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2004;75:136–9.
77. Selcen D., Stilling G., Engel A.G. The earliest pathologic alterations in dysferlinopathy. *Neurology* 2001;56:1472–81. DOI: 10.1212/wnl.56.11.1472
78. Spuler S., Engel A.G. Unexpected sarcolemmal complement membrane attack complex deposits on nonnecrotic muscle fibers in muscular dystrophies. *Neurology* 1998;50:41–6. DOI: 10.1212/wnl.50.1.41
79. Piccolo F., Moore S.A., Ford G.C., Campbell K.P. Intracellular accumulation and reduced sarcolemmal expression of dysferlin in limb – girdle muscular dystrophies. *Ann Neurol* 2000;48:902–12.
80. Lerario A., Cogiamanian F., Marchesi C. et al. Effects of rituximab in two patients with dysferlin-deficient muscular dystrophy. *BMC Musc Dis* 2010;11:157. DOI: 10.1186/1471-2474-11-157
81. Cenacchi G., Fanin M., De Giorgi L.B., Angelini C. Ultrastructural changes in dysferlinopathy support defective membrane repair mechanism. *J Clin Pathol* 2005;58:190–5. DOI: 10.1136/jcp.2004.018978
82. Bansal D., Miyake K., Vogel S.S. et al. Defective membrane repair in dysferlin-deficient muscular dystrophy. *Nature* 2003;423:168–72. DOI: 10.1038/nature01573
83. Azzam A., Jiyad Z., O'Beirne J. Is methotrexate hepatotoxicity associated with cumulative dose? A systematic review and meta-analysis. *Austr J Dermatol* 2021;62:130–40. DOI: 10.1111/ajd.13546

Вклад авторов

С.Н. Бардаков: разработка дизайна исследования, получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;
А.Н. Хелковская-Сергеева: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, обзор публикаций по теме статьи, написание текста статьи;

С.С. Никитин: разработка дизайна исследования, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Емелин: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

И.С. Лимаев: анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.Ф. Муртазина, В.А. Царгуш: получение данных для анализа, анализ полученных данных, написание текста статьи;

А.А. Исаев: обзор публикаций по теме статьи;

В.С. Каймонов: получение данных для анализа, обзор публикаций по теме статьи;

Р.В. Деев, М.В. Гусева, Я.В. Сафронова: получение данных для анализа.

Authors' contributions

S.N. Bardakov: development of study design, obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

A.N. Khelkovskaya-Sergeeva: development of the study design, analysis of the obtained data, review of publications on the topic of the article, writing the article;

S.S. Nikitin: development of study design, analysis of the obtained data, writing the article;

A.A. Emelin: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

I.S. Limaev: analysis of the obtained data, writing the article;

A.F. Murtazina, V.A. Tsargush: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data, writing the article;

A.A. Isaev: review of publications on the topic of the article;

V.S. Kaimonov: obtaining data for analysis, review of publications on the topic of the article;

R.V. Deev, M.V. Guseva, Ya.V. Safronova: obtaining data for analysis.

ORCID авторов / ORCID of authors

С.Н. Бардаков / S.N. Bardakov: <https://orcid.org/0000-0002-3804-6245>

А.М. Емелин / A.M. Emelin: <https://orcid.org/0000-0003-4109-0105>

С.С. Никитин / S.S. Nikitin: <https://orcid.org/0000-0003-3024-4121>

А.Н. Хелковская-Сергеева / A.N. Khelkovskaya-Sergeeva: <https://orcid.org/0000-0002-4804-3689>

А.Ф. Муртазина / A.F. Murtazina: <https://orcid.org/0000-0001-7023-7378>

В.А. Царгуш / V.A. Tsargush: <https://orcid.org/0000-0002-5459-986X>

Р.В. Деев / R.V. Deev: <https://orcid.org/0000-0001-8389-3841>

А.А. Исаев / A.A. Isaev: <https://orcid.org/0000-0001-5848-5117>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование выполнено при финансовой поддержке Минобрнауки России (соглашение № 075-15-2021-1346).

Funding. The funding for this study was provided by the Ministry of Science and Higher Education of Russia (agreement No. 075-15-2021-1346).

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Пациентка подписала информированное согласие на проведение исследований и публикацию своих данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The patient signed an informed consent to conduct the studies and publish her data.

DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-88-98



Семейный случай недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот

О.Б. Кондакова, К.А. Казакова, А.А. Лялина, Н.В. Лапшина, А.А. Пушков, Н.Н. Мазанова, Ю.И. Давыдова, Д.И. Гребенкин, И.В. Канивец, К.В. Савостьянов

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России; Россия, 119296 Москва, Ломоносовский проспект, 2, стр. 1

Контакты: Ольга Борисовна Кондакова kondakova.ob@nczd.ru

Дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) – редкое аутосомно-рецессивное нейрометаболическое заболевание, обусловленное генерализованным комбинированным дефицитом серотонина, дофамина, норадреналина и адреналина. Заболевание характеризуется мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, окулогирными кризами, расстройствами вегетативной нервной системы. Лабораторная диагностика дефицита AADC в России основана на определении концентрации 3-О-метилдофамина в сухих пятнах крови методом тандемной масс-спектрометрии, а также поиске патогенных вариантов в гене *DDC* методом секвенирования по Сэнгеру либо высокопроизводительного секвенирования.

Терапия дефицита AADC включает комбинацию препаратов, улучшающих образование дофамина, тормозящих его обратный захват и увеличивающих остаточную активность фермента. Препаратами 1-й линии являются селективные агонисты дофамина, ингибиторы моноаминоксидазы типа В и препараты витамина В₆.

Представлен собственный клинический опыт наблюдения и лечения пациентов с недостаточностью AADC. На фоне комбинированной терапии пиридоксаль-5-фосфатом, прамипексолом и селегилином наблюдалось улучшение состояния пациента. Впервые была достигнута выраженная положительная динамика на фоне терапии пиридоксаль-5-фосфатом.

Ключевые слова: дефицит декарбоксилазы ароматических L-аминокислот, декарбоксилаза ароматических L-аминокислот, окулогирные кризы, мышечная гипотония, мышечная дистония, 3-О-метилдофамин, пиридоксаль-5-фосфат, апстаза

Для цитирования: Кондакова О.Б., Казакова К.А., Лялина А.А. и др. Семейный случай недостаточности декарбоксилазы L-ароматических аминокислот. Нервно-мышечные болезни 2022;12(4):88–98. DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-88-98

Family case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency

O.B. Kondakova, K.A. Kazakova, A.A. Lyalina, N.V. Lapshina, A.A. Pushkov, N.N. Mazanova, Yu.I. Davydova, D.I. Grebenkin, I.V. Kanivets, K.V. Savostyanov

National Medical Research Center for Children's Health, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2 Lomonosovskiy Prospekt, Moscow 119991, Russia

Contacts: Olga Borisovna Kondakova kondakova.ob@nczd.ru

Aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency is rare autosomal recessive neurometabolic disorder. It caused by generalized combined deficiency of serotonin, dopamine, norepinephrine and adrenaline. This disorder is characterized by muscular hypotonia, motor development delay, oculogyric crises and impairment of the autonomic nervous system.

Laboratory diagnostic of AADC deficiency in Russian Federation includes determination of the concentration of 3-O-methyltyltyldophamine in dried blood spots by tandem mass spectrometry and molecular analysis of the *DDC* gene by Sanger sequencing or next generation sequencing.

Therapy of AADC deficiency includes combination of drugs which increase the formation of dopamine, inhibit its reuptake and increase the residual activity of the enzyme. The first-line drugs are selective dopamine agonists, monoamine oxidase inhibitors of type B and vitamin B₆ supplements.

We present the case of management and treatment of patients with AADC deficiency. The patient's condition was improved by using of combination therapy with pyridoxal-5-phosphate, pramipexole and selegiline. Significant positive dynamics was achieved on pyridoxal-5-phosphate therapy for the first time.

Keywords: deficiency of aromatic L-amino acid decarboxylase, aromatic L-amino acid decarboxylase, oculogyric crises, hypotonia, dystonia, 3-O-methyldopamine, pyridoxal-5-phosphate, upstaza

For citation: Kondakova O.B., Kazakova K.A., Lyalina A.A. et al. Family case of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Nervno-myshechnye bolezni = Neuromuscular Diseases* 2022;12(4):88–98. (In Russ.). DOI: 10.17650/2222-8721-2022-12-4-88-98

Недостаточность декарбоксилазы L-ароматических аминокислот (aromatic L-amino acid decarboxylase, AADC) (OMIM: 608643) – редкое наследственное нейрометаболическое заболевание, обусловленное нарушением обмена нейромедиаторов, с аутосомно-рецессивным типом наследования. Клиническая картина обусловлена генерализованным комбинированным дефицитом серотонина, дофамина и других катехоламинов (адреналина и норадреналина) и характеризуется мышечной гипотонией, задержкой моторного развития, окулогирными кризами (ОГК), расстройствами вегетативной нервной системы [1–4].

Заболевание впервые описано К. Хайленд и П. Клейтон в 1990 г. у 2 монозиготных близнецов [2]. Сегодня диагностировано уже более 320 пациентов с дефицитом AADC [1]. Точная частота заболевания до сих пор неизвестна. Примерная частота дефицита AADC, оцениваемая по данным неонатального скрининга, составляет 1:42 000 [5]. Данные по соотношению полов противоречивы, среди заболевших в большинстве случаев преобладают мальчики [2–4].

Фермент AADC кодируется геном *DDC*, расположенным на коротком плече хромосомы 7, в хромосомной области 7p12.2–p12.1 [3, 6]. AADC – это пиридоксальфосфатзависимый фермент, отвечающий за декарбоксилирование L-3,4-дигидроксифенилаланина (L-DOPA) и 5-гидрокситриптофана (5-НТР) при образовании нейромедиаторов дофамина и серотонина соответственно, что, в свою очередь, опосредованно влияет на образование норэпинефрина и эпинефрина [4, 7, 8].

Заболевание имеет широкий фенотипический спектр [4, 9] и варьирует от тяжелых форм с грубой задержкой моторного развития, ранней мышечной гипотонией, двигательными нарушениями и вегетативной дисфункцией (до 70 % случаев) до умеренных (13 %) и легких форм (5 %) с преимущественно вегетативными симптомами, при которых пациенты способны разговаривать и ходить самостоятельно [3, 4, 10].

Симптомы возникают, как правило, в первые месяцы жизни [3], средний возраст манифестации – 2,7 мес [2]. Описаны неонатальные проявления, включающие мышечную гипотонию, трудности с сосанием, птоз век, гипогликемию, нарушение послеродовой адаптации [11].

Двигательные нарушения являются ведущим клиническим признаком дефицита AADC и включают мышечную гипотонию, чаще осевую (95 %), гипертонус конечностей (44 %), дистонию (53 %), инфантиль-

ный паркинсонизм, гипо- и брадикинезию, задержку моторного развития (дети позже начинают держать голову, сидеть, ползать и стоять) [9, 12].

Окулогирные кризы – устойчивое дистоническое сопряженное и обычно восходящее отклонение глаз, продолжающееся от нескольких секунд/минут до нескольких часов – 2-й по частоте симптом при дефиците AADC, который встречается у пациентов всех возрастов в 78–97 % случаев [3, 4]. В основе ОГК лежит нарушение как дофаминергической, так и холинергической системы. Часто ОГК сопровождаются также непроизвольными движениями лица, шеи, туловища или конечностей. Примерно у 1/4 пациентов симптомы ОГК ограничены областью головы и шеи, а у остальных захватывают туловище и конечности. ОГК могут быть первым симптомом болезни. Тяжелые ОГК могут быть причиной распространенной дистонии всего тела и угрожать жизни пациента. Как правило, самые тяжелые ОГК встречаются в раннем детстве, с возрастом их тяжесть и частота снижается [3, 13–15]. ОГК – ключевой клинический признак дефицита AADC и других нарушений нейромедиаторного обмена: дефицита тирозингидроксилазы, синдрома дефицита дофаминавого транспортера, ВН4-дефицитной гиперфенилаланинемии [15]. Кризы также могут быть обусловлены побочным эффектом лекарственных препаратов (например, нейролептиков), поражением ствола головного мозга (при энцефалите или рассеянном склерозе), их необходимо дифференцировать от распространенных тонических отклонений глаз в контексте эпилептических припадков, от окулярных тиков и пароксизмального тонического закатывания глаз [16].

Нарушение нервно-психического развития и поведения встречается в 35 % случаев. Характерны чрезмерная раздражительность, дисфория, плаксивость, аутистические черты поведения. У некоторых пациентов описан регресс моторных и психических навыков [4].

Вегетативные нарушения при дефиците AADC представлены гиперсаливацией, гипергидрозом, птозом век, температурной нестабильностью, диареей, запорами, гастроэзофагеальным рефлюксом, нарушениями сна, респираторной дисфункцией, заложенностью носа, апноэ во сне. Больше половины пациентов имеют трудности с питанием. Один из частых симптомов – нарушения сна, которые имеют тенденцию меняться в зависимости от возраста пациента: для младенцев

характерна чрезмерная сонливость, в то время как у детей старше 2 лет наблюдается бессонница [1, 3, 4, 9, 11].

Эндокринные нарушения включают повышение уровня пролактина, гипогликемию и дефицит гормона роста. Повышение уровня пролактина обусловлено нарушением образования дофамина, поскольку последний является ингибитором его секреции. Гипогликемия, как правило, интермиттирующая, развивается или усугубляется на фоне интеркуррентной инфекции [3, 4] (см. таблицу).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга не обнаруживает специфических изменений при дефиците AADC и не является информативной [4].

Заподозрить заболевание можно по сочетанию двигательных нарушений, особенно мышечной гипотонии, ОГК, задержки моторного развития с вегетативной дисфункцией и изменениями состояния пациента

в течение суток, особенно при нормальных показателях МРТ головного мозга [3, 4].

По данным литературы, средний возраст постановки диагноза недостаточности AADC составляет 3,2 года [4]. Лабораторная диагностика дефицита AADC основана на нескольких биохимических и молекулярно-генетических тестах: определении нейромедиаторов в спинномозговой жидкости, анализе специфического фермента в плазме, секвенировании гена *DDC* и определении концентрации 3-О-метилдофамина (3-ОМД) в сухих пятнах крови при скрининге на недостаточность AADC [2, 6, 17].

В настоящее время в России лабораторная диагностика дефицита AADC, как и многих других наследственных болезней обмена, состоит из 2 этапов [18, 19]. На 1-м этапе проводится определение концентрации 3-ОМД в сухих пятнах крови методом тандемной

Сравнительная частота клинических симптомов при дефиците AADC по данным литературы, %

Comparative incidence of clinical symptoms in AADC deficiency by publications, %

Параметр Parameter	Brun, 2010 (n = 78)	Wassenberg, 2017 (n = 117)	Pearson, 2020 (n = 64)	Rizzi, 2022 (n = 261)
Мышечная гипотония Muscular hypotonia	95	78	75	73
Мышечная дистония Muscular dystonia	53	54	—	—
Окулогирные кризы Oculogyric crises	86	78	97	67
Гипокинезия Hypokinesia	32	34	—	42
Задержка развития Developmental delay	63	72	62	72
Трудности с питанием, глотанием Feeding and swallowing problems	42	—	54	19
Дизартрия, трудности с речью Dysarthria, speech difficulties	41	—	—	—
Бессонница Insomnia	37	—	86	37
Раздражительность Irritability	35	—	44	—
Гипергидроз Hyperhidrosis	65	—	44	—
Заложенность носа Nasal congestion	31	—	42	—
Гиперсаливация Hypersalivation	41	—	—	—
Температурная нестабильность Temperature instability	29	—	—	—
Птоз век Ptosis	39	—	—	26
Сонливость Drowsiness	—	—	50	—

масс-спектрометрии с высокоэффективной жидкостной хроматографией, на 2-м этапе — подтверждающая молекулярно-генетическая диагностика методом секвенирования по Сэнгеру.

По данным литературы, большинство пациентов с дефицитом AADC получают стандартную терапию [4]. Приводим схему лечения, которая имеет ограниченную эффективность, но тем не менее позволяет улучшить состояние большинства больных с недостаточностью AADC. Обычно пациент нуждается в комбинации из препаратов разных групп: улучшающих образование дофамина, тормозящих его захват и увеличивающих остаточную активность фермента. Общие принципы лечения, которых следует придерживаться, подразумевают поэтапное введение препаратов, индивидуальный подбор дозы и последовательность, т. е. постепенное медленное увеличение и снижение дозы препаратов [2–4].

Препаратами 1-й линии являются селективные агонисты дофамина, ингибиторы моноаминоксидазы (MAO) типа B и препараты витамина B₆ [4, 9]. Пиридоксаль-5-фосфат (pyridoxal 5'-phosphate, PLP) — активная форма пиридоксина (витамина B₆), которая является кофактором AADC, что определяет его применение у данной группы пациентов. Существует 2 формы витамина B₆: пиридоксин и PLP. Пиридоксин является чаще всего используемым препаратом для лечения дефицита AADC (80 % пациентов получали его в разных схемах терапии) благодаря своей низкой цене и доступности [3]. Положительная динамика при этом зарегистрирована у 38 % пациентов [9], тогда как о значительном улучшении состояния сообщается только у 7 % больных [3]. Зарубежные публикации содержат информацию о единичных пациентах, принимающих PLP без очевидного клинического улучшения состояния [4]. В России PLP не является лекарственным средством, что следует учитывать при назначении данной формы.

По данным мировой литературы, более 50 % пациентов с дефицитом AADC достигли улучшения состояния при использовании комбинации агонистов дофаминовых рецепторов и ингибиторов MAO [9]. Агонисты дофаминовых рецепторов (ропинирол, прамипексол, бромокриптин и др.) непосредственно активируют постсинаптические рецепторы дофамина, что в результате приводит к стимуляции дофаминергической передачи в центральной нервной системе (ЦНС). Препараты этой группы позволяют улучшить контроль произвольных движений, уменьшить мышечную гипотонию, а также частоту и тяжесть ОГК, облегчить проявления вегетативных симптомов [2].

Ингибиторы MAO типа B (селегилин, паргилин и пр.) преимущественно связывают MAO типа B, окисляющую катехоламины (дофамин, норадреналин, адреналин), и образуют метаболиты (амфетамин, метамфетамин), подавляющие обратный захват дофамина

в синапсах. В результате этого повышается концентрация дофамина в ЦНС и устраняется его дефицит. Таким образом, ингибиторы MAO предотвращают распад дофамина и серотонина, тем самым повышая доступность моноаминов. По данным литературы, у 1/3 пациентов на фоне терапии ингибиторами MAO повышалась активность, улучшались мышечный тонус и произвольные движения [3, 4]. Однако в России данная группа препаратов зарегистрирована для ограниченного круга нозологий, что требует информирования родителей пациента.

Дополнительные симптоматические средства, применяемые для лечения дефицита AADC, включают антихолинергические препараты, мелатонин, бензодиазепины, блокаторы α -адренорецепторов, препараты фолиевой кислоты, назальные сосудосуживающие средства [4].

В 2022 г. European Medicines Agency (EMA) был одобрен препарат для терапии пациентов в возрасте старше 18 мес с генетически подтвержденным дефицитом AADC — эладокаген эксупарвовек (апстаза). Эладокаген эксупарвовек представляет собой рекомбинантный аденоассоциированный вирус типа 2, содержащий кДНК гена *DDC* человека. Введение препарата осуществляется посредством нейрохирургической стереотаксической операции, при которой эладокаген эксупарвовек вводится в область стриатума головного мозга. В результате переноса гена, кодирующего выработку фермента AADC, в головном мозге повышается образование дофамина и серотонина, что способствует улучшению двигательных и когнитивных навыков у пациентов. Преимущество генной терапии заключается в том, что препарат непосредственно вводится в участок мозга, в котором действует фермент AADC [20–22]. У всех пациентов с дефицитом AADC, получивших терапию эладокагеном эксупарвовекком, отмечается развитие новых функций и навыков, а также улучшение имеющихся когнитивных и двигательных функций [9, 20].

Клинические признаки у пациентов с моноаминовыми нейромедиаторными нарушениями сходны с симптомами, наблюдающимися при других неврологических нарушениях, что часто приводит к поздней диагностике заболевания. Дифференциальный диагноз следует проводить с последствиями структурного поражения вещества головного мозга (детский церебральный паралич (ДЦП), последствия гипоксии и ишемии, объемные новообразования головного мозга и пр.), эпилептическими энцефалопатиями, дегенеративными заболеваниями с пароксизмальными нарушениями, нервно-мышечными заболеваниями и другими наследственными болезнями обмена веществ (в том числе нарушениями обмена витамина B₆ и его производных).

В первую очередь дифференциальный диагноз следует проводить с другими нарушениями обмена нейромедиаторов в головном мозге, такими как дефицит

тирозингидроксилазы. Дифференцировать данные заболевания на основании клинической картины затруднительно из-за сходства большинства симптомов: задержки моторного развития, осевой мышечной гипотонии, гипокинезии, ОГК, мышечного гипертонуса в конечностях, птоза век, гипергидроза и слюнотечения, флуктуации клинических проявлений на протяжении суток [15]. Отличительными признаками являются наличие различных по рисунку пароксизмальных состояний и отсутствие стойкого положительного ответа на терапию препаратами леводопы в начале лечения. Исключением является ДОФА-нечувствительная форма при дефиците тирозингидроксилазы, при которой отсутствует ответ на небольшие дозы препаратов леводопы. Правильный диагноз помогают поставить проведение биохимического скрининга на 3-ОМД и подтверждающая генетическая диагностика.

Недостаточность AADC необходимо дифференцировать с гиперкинетической и атонически-астатической формами ДЦП. Сходными симптомами являются задержка темпов моторного и психоречевого развития, судороги, двигательные нарушения, представленные мышечной гипотонией и дистонией. Отличительными симптомами при дефиците AADC являются ОГК, вегетативные симптомы и типичные изменения состояния пациента в течение суток. Помощь в диагностике оказывает МРТ головного мозга, при которой у пациента с ДЦП выявляются структурные нарушения ЦНС (гипоксически-ишемического или постгеморрагического характера) или врожденные пороки развития головного мозга.

По данным литературы, у 27 % пациентов с дефицитом AADC ошибочно диагностировали эпилепсию [3]. Судороги являются редким симптомом при дефиците AADC и регистрируются в 8 % случаев [4]. ОГК и дистонические атаки могут расцениваться специалистами как приступы судорог. Дифференцировать эпилептические припадки от неэпилептических помогает видео-ЭЭГ-мониторинг с учетом анамнеза и клинических признаков болезни.

Симптомами, характерными как для недостаточности AADC, так и для митохондриальных заболеваний, являются мышечная гипотония, птоз век и судороги. Для митохондриальных болезней характерны специфические изменения по данным МРТ головного мозга, наличие лактат-ацидоза при ряде форм, отсутствие ОГК и флуктуации симптомов в течение суток.

Дефицит AADC может имитировать многие нервно-мышечные болезни, например врожденные миастенические синдромы и миопатии. Клиническими признаками, характерными для обоих состояний, являются мышечная гипотония, птоз век и утомляемость. При проведении дифференциального диагноза с группой нервно-мышечных болезней в первую очередь следует обращать внимание на наличие мышечной слабости, контрактур суставов, дыхательных наруше-

ний, которые нехарактерны для нарушений нейромедиаторного обмена. Выявление специфических для нервно-мышечной патологии изменений при стимуляционной и/или игольчатой миографии и проведение молекулярно-генетической диагностики позволяют поставить точный диагноз.

Приводим результаты собственных наблюдений 2 пациентов с дефицитом AADC из одной семьи.

Клинический случай

Пациент А. в возрасте 6 мес поступил в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России с жалобами на пароксизмальные состояния в виде вытягивания рук, запрокидывания головы с частотой несколько раз в сутки, эпизоды заведения взгляда вверх, задержку моторного и психоречевого развития, повышенную сонливость, неустойчивый стул, постоянную заложенность носа, гиперсаливацию, птоз (рис. 1).

Ребенок от 5-й беременности, протекавшей на фоне токсикоза в I триместре, анемии I степени. Роды 5-е, срочные, оперативные, путем планового кесарева сечения. Масса тела при рождении 2688 г, длина тела 48 см, окружность головы 32 см, окружность груди 31 см. Оценка по шкале Апгар — 7/8 баллов.

В родословной: девочка от 1-й беременности имела схожую клиническую симптоматику, умерла в возрасте 6 лет. В семье есть еще 2 здоровых детей. Брак не кровнородственный.

Раннее психомоторное развитие с выраженной задержкой: ребенок на момент первой госпитализации самостоятельно не удерживает голову при вертикализации, не переворачивается, посаженный корпус не удерживает, но при этом гулит, улыбается, дифференцирует своих



Рис. 1. Гипомимия, птоз век и гиперсаливация у пациента с дефицитом AADC в возрасте 10 мес

Fig. 1. Hypomimia, eyelid ptosis and hypersalivation in a patient with AADC deficiency at the age of 10 months

и чужих. Родители впервые обратили внимание на эпизоды заведения головы и глаз вверх и в стороны в возрасте 2,5 мес. Сначала длительность приступов составляла 1,5–2,0 ч с периодичностью каждые 1–2 дня. По мере прогрессирования болезни продолжительность приступов увеличивалась до 4–5 ч с периодичностью каждые 3 дня.

При электроэнцефалографии (ЭЭГ) на момент дебюта приступов отмечалась эпилептиформная активность в левых задневисочно-затылочных отделах с низким индексом представленности. По месту жительства назначена вальпроевая кислота в дозе 205 мг/сут, без клинического эффекта.

Через месяц в связи с сохраняющимися эпизодами заведения взора и присоединившимися пароксизмальными состояниями в виде напряжения и вытягивания рук продолжительностью до 30–60 мин, а также периодическими резкими вздрагиваниями (по типу рефлекса Моро) в терапию добавлен леветирацетам 400 мг/сут, также без эффекта. При повторной ЭЭГ эпилептогенный генез пароксизмов был подвергнут сомнению, поскольку во время исследования отмечались заведение головы и глаз влево, тоническое напряжение рук, но при этом эпилептиформной активности не зарегистрировано.

В возрасте 5 мес по данным ЭЭГ в состоянии бодрствования эпилептиформная активность не зарегистрирована, во сне — зарегистрирована с невысоким индексом представленности в центральной лобной области. Зарегистрировано 5 эпизодов ритмичного подергивания левой руки с отведением головы и глаз вправо в течение 5–8 с. ЭЭГ-паттерн — высокоамплитудная дельта-активность биокципитально.

Поскольку на фоне проводимой противоэпилептической терапии положительной динамики не получено, в возрасте 7 мес по месту жительства вальпроевая кислота была заменена на окскарбазепин в дозе 180 мг/сут, также без положительной динамики.

С 1-го месяца жизни отмечалась периодическая диарея. Во 2-м полугодии жизни диарея сменилась запорами.

До поступления в клинику ребенку были проведены следующие генетические анализы: исследование кариотипа, тандемная масс-спектрометрия (аминокислоты, ацилкарнитины органических кислот), энзимодиагностика частых лизосомных болезней накопления; исключены хромосомные болезни, аминокислотопатии, органические ацидурии, дефекты митохондриального β -окисления жирных кислот, частые лизосомные болезни накопления.

При поступлении в клинику при осмотре: физическое развитие среднее, гармоничное; асимметрия черепа, практически постоянная заложенность носа, гиперсаливация, склонность к запорам, в остальном без особенностей. В неврологическом статусе: грубая задержка психомоторного развития, голову держит неуверенно, не переворачивается, не сидит, выраженная диффузная мышечная гипотония с высокими сухожильными рефлексам без расширения рефлексогенных зон, мышечная дистония больше в верхних конечностях с дистоническими установками

кистей рук, орофациальная дистония,птоз век, больше выраженный слева. При осмотре периодические ОГК, сопровождающиеся ритмическими подергиваниями верхних конечностей, раскидыванием рук в стороны (по типу рефлекса Моро), периодическими резкими откидываниями головы и корпуса назад по типу «опистотонической» позы.

У ребенка отмечался сниженный интерес к окружающему, зрительный контакт кратковременный, быстро истощался. Голосовая активность на протяжении дня представлена маломодулированными вокализациями. При эмоционально-речевом обращении на ласковый голос матери мимика оживлялась, мальчик смотрел на нее, прислушивался, после длительной речевой и сенсорной стимуляции возникали голосовые реакции. Отмечены повышенная сонливость и истоцаемость на протяжении дня к вечеру. Большую часть суток мальчик спал (суммарно около 20 ч в сутки с 3 эпизодами дневного сна). Матери иногда приходилось будить мальчика, чтобы покормить.

На протяжении дня у ребенка наблюдалось несколько вариантов пароксизмальных состояний. Первый вариант — типичные ОГК (рис. 2) продолжительностью от 1–2 до 15–20 мин, иногда сопровождающиеся орофациальной дистонией с открыванием рта и опистотонической позой с запрокидыванием головы, подергиваниями в руках. При этом ребенок находился в сознании, реагировал на прикосновение и обращенную речь, продолжал сосать соску.

Второй вариант приступов — состояния по типу дистонических атак, в течение которых ребенок находился в вынужденном положении с поворотом головы и корпуса в одну сторону (без глазодвигательных нарушений), продолжительностью 15–20 мин и более). Такие эпизоды возникали до нескольких раз в сутки. При этом до окончания приступа мать не могла вернуть ребенка



Рис. 2. Окулогирный криз у пациента с дефицитом AADC

Fig. 2. Oculogiric crisis in patient with AADC deficiency

в исходное положение, но ребенок находился в сознании, реагировал на голос и улыбался.

Третий вариант приступов — пароксизмальные состояния длительностью до 4–5 ч, которые возникли у мальчика в возрасте 2,5 мес, их продолжительность и периодичность изменялись по мере прогрессирования болезни. Описанный вариант приступа всегда возникал во второй половине дня или ночью, когда ребенок был уставшим. Иногда приступы провоцировались зрительными раздражителями и эмоциональным перенапряжением (например, встречей со знакомыми людьми, выходом на прогулку, кратковременным просмотром телевизора). Эти многочасовые состояния начинались с обмякания, замедления движений, утраты активной деятельности, фиксации взора в одну сторону без потери сознания, нарастания мышечной гипотонии. При этом ребенок находился в сознании, реагировал на мать, мог принимать пищу. Далее ребенок засыпал и с утра просыпался в нормальном состоянии.

В отделении в возрасте 6 мес проведен видео-ЭЭГ-мониторинг сна и бодрствования: частота основной активности не замедлена относительно возрастной нормы. Функциональные пробы не вызвали патологических изменений корковой ритмики. Сон дифференцирован на стадии и фазы. Физиологические паттерны сна сформированы. За время исследования эпилептиформной активности эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов не зарегистрировано. МРТ головного мозга не выявила структурной патологии. По результатам обследования ребенку начали отменять противосудорожную терапию из 2 препаратов (сначала отменен окскарбазепин), начата инфузионная терапия пиридоксина гидрохлоридом в дозе 100 мг/сут. При выписке рекомендованы постепенная отмена 2-го противосудорожного препарата (леветирацетам) и постоянный прием пиридоксина в дозе 100 мг/сут *per os* с разделением на 2 приема. Для уточнения диагноза ребенок направлен на полноэкзомное секвенирование.

Секвенирование полного экзона выявило в гене *DDC* нуклеотидный вариант с.1040G>A (*chr7:50476625C>T*), приводящий к аминокислотному варианту p.Arg347Gln в гомозиготном состоянии, описанный ранее [2, 3].

Повторная госпитализация в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 10 мес. При поступлении отмечена минимальная положительная динамика в моторном развитии: ребенок дольше удерживает голову, периодически переворачивается на живот. Сохраняются выраженная задержка психомоторного развития и симптомы со стороны вегетативной нервной системы (сонливость, заложенность носа, гиперсаливация) и птоз век. Пароксизмальные эпизоды сохраняются с той же частотой.

Во время госпитализации в лаборатории медицинской геномики была проведена валидация выявленного варианта в гене *DDC* у ребенка и его родителей методом секве-

нирования по Сэнгеру. Выявленный гомозиготный нуклеотидный вариант с.1040G>A (p.Arg347Gln) подтвержден у пробанда, а его родители являются гетерозиготными носителями.

Определение концентрации 3-ОМД в сухих пятнах крови выявило значительное превышение концентрации метаболита — 1181,60 нг/мл (норма ≤ 305 нг/мл).

Таким образом, на основании клинической картины, данных биохимического и молекулярно-генетического исследования ребенку установлен диагноз дефицита AADC.

Проведена коррекция медикаментозной терапии: постепенная отмена леветирацетам под контролем ЭЭГ. В медикаментозную терапию включены PLP в дозе 100 мг/сут в 2 приема, через несколько дней добавлен стимулятор дофаминергической передачи в ЦНС прамипексол 0,125 мг по 1/12 табл/сут (0,005 мг/кг/сут) с постепенной титрацией дозы. Все препараты назначены *off-label* с информированием и с письменного согласия родителей ребенка. На фоне введения в терапию PLP отмечено выраженное улучшение состояния ребенка уже в первые 2 сут: значительно уменьшились птоз век, сонливость, вялость, на несколько часов сократился дневной сон, снизилась частота ОГК, ребенок стал активнее, эмоциональнее, появился интерес к окружающему, участились вокализации. Мальчик выписан из стационара с положительной динамикой, с рекомендациями постепенного повышения дозы прамипексола и добавлением в терапию селегилина гидрохлорида.

В анамнезе отмечалась положительная динамика в виде приобретения устойчивого контроля головы, переворота, попыток подъема корпуса в положение на животе, при вертикализации и поддержке под мышками — попыток ходьбы с хорошим выносом ноги, увеличения заинтересованности окружающим миром и игрушками, вокализациями в ответ на речь со стороны взрослого, формирования устойчивого зрительного контакта. Со слов родителей, мальчик стал меньше спать и больше двигаться, рассматривает игрушки и картинки. Сократилась длительность акинетических приступов (максимально до 2–3 ч) с цикличностью 1 раз в 3 дня. На фоне положительной динамики также возрос мышечный тонус по экстрапирамидному типу, отмечены усиление и учащение дистонических атак в виде многочасовых вынужденных поворотов головы к правому плечу и дистонических установок рук, без утраты сознания. Также при вокализациях (попытках коммуникации с окружающими) стали отмечаться и постепенно нарастать насильственные движения в виде широкого открывания рта и запрокидывания головы. Со слов матери, в возрасте 1 года 2 мес ребенок перенес острую респираторную вирусную инфекцию (возможно, вызванную COVID-19), сопровождающуюся повышением температуры тела, с последующим регрессом приобретенных в межгоспитальный период моторных навыков, учащением дистонических приступов, нарастанием гиперсаливации и птоза.

При госпитализации в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 3 мес состояние пациента с минимальной положительной динамикой относительно последней госпитализации. Ребенок самостоятельно не-продолжительно удерживает голову, переворачивается, активно взаимодействует с окружающими, гулит. Обращает на себя внимание деформация черепа в виде скошенного справа затылка, требующего ортопедической коррекции.

Значительно сократились частота и продолжительность ОГК. Сохраняются редкие эпизоды заведения взгляда вверх в течение суток длительностью несколько секунд, реже стали наблюдаться приступы в виде поворота головы; эпизоды с утратой активных движений длительностью до 1,5–2,0 ч продолжаются с прежней частотой, при активных вокализациях наблюдаются насильственное открывание рта и выраженная гиперсаливация.

В терапию добавлен ингибитор МАО селегилина гидрохлорид 5 мг (из расчета 0,1 мг/кг/сут) по 1/5 табл за 2 приема в сутки (утром и в обед), с постепенной титрацией дозы на 0,1 мг/кг/сут через 2 нед. В медикаментозной терапии продолжен прием PLP и прамипексола в соответствующих рекомендованных дозах. С учетом регресса моторных навыков на фоне перенесенного инфекционного заболевания ребенку рекомендовано проведение инфузионной терапии в период болезни, включающей пиридоксин и глюкозу. Мать ребенка обучена измерению глюкозы в крови домашним глюкометром, ребенку рекомендованы контроль уровня глюкозы в крови в течение суток во время болезни, перелетов и активной физической реабилитации, профилактика длительных промежутков между приемами пищи в период интеркуррентных инфекций.

В межгоспитальный период мальчик перенес коклюш с затяжным течением, с повторным регрессом моторных навыков (ранее данные рекомендации по ведению пациента в условиях интеркуррентных заболеваний соблюдены не были).

Следующая госпитализация в отделение патологии раннего детского возраста ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 8 мес. При поступлении в отделение отмечается грубая задержка психомоторного развития: мальчик плохо держит голову, не переворачивается, не сидит посаженный, отмечается выраженная диффузная мышечная гипотония, выражены сонливость, птоз век. Значительно изменились характер и периодичность акинетических приступов: их длительность сократилась до 30 мин, но они стали ежедневными или с частотой через день. Обращало на себя внимание наличие лающего затяжного кашля, значительно истощающего пациента, особенно в ночные часы. Проведен кардиореспираторный мониторинг, патологических отклонений не выявлено. С целью купирования навязчивого кашля перед сном назначен паглюферал.

По данным литературы, у пациентов, имеющих патогенный вариант в L-ДОФА-связывающем сайте AADC, наблюдается значительное улучшение состояния при назначении препаратов леводопы [4]. Поэтому в медикаментозную терапию был добавлен комплексный препарат леводопы и карбидопы (наком). Со 2-х суток приема препарата в дозе 15 мг/сут по леводопе (1/16 табл накома) отмечалось значительное повышение мышечного тонуса, ребенок хорошо удерживает голову вертикально, уменьшился птоз, бьет ногами по поверхности, пытается манипулировать руками. Выписан с положительной динамикой, с рекомендациями по дальнейшему увеличению дозы накома до 30 мг 2 раза в сутки по леводопе под контролем невролога и активной двигательной реабилитации.

За время всего периода динамического наблюдения за мальчиком особое внимание обращает на себя волнообразное течение болезни в зависимости от соматического состояния. При интеркуррентных заболеваниях, несмотря на продолжающуюся медикаментозную терапию с ранее положительной динамикой, происходит регресс приобретенных навыков и последующее длительное их восстановление. Впервые с приемом препаратов леводопы у пациента появились активные целенаправленные движения в руках и попытка манипулировать руками. Преобладавшая ранее диффузная мышечная гипотония постепенно стала сменяться повышенным по пластическому типу мышечным тонусом и дистоническими атаками. Заложенность носа требует постоянного применения сосудосуживающих капель и в последующем оперативного лечения (подслизистая вазотомия). Запоры беспокоят значительно реже, чаще всего — после смены диеты.

По данным медицинской документации, **старшая сестра пробанда** поступила в отделение психоневрологии и психосоматической патологии ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 6 мес (2008 г.) с жалобами на судороги в виде заведения глаз наверх, иногда сопровождающиеся жевательными движениями, тоническими подергиваниями, движениями по типу взмахов руками и ногами по несколько раз в течение дня, задержку психомоторного развития, сонливость, вялость.

Раннее моторное развитие без особенностей. После плановой вакцинации в возрасте 3 мес отмечался регресс моторных навыков, появились приступы в виде запрокидывания головы, тонического напряжения рук и заведения их назад с частотой 5–6 раз в день. В возрасте 4,5 мес присоединились приступы в виде полиморфных кивков, инфантильных спазмов, оперкулярных автоматизмов, заведения глаз наверх с частотой 3–4 раза в день. На 1-м году жизни имели место неоднократные госпитализации по поводу патологии желудочно-кишечного тракта (неуточненная кишечная инфекция, гастроэнтерит).

В возрасте 8 мес видео-ЭЭГ-мониторинг выявил мультирегионарные разряды комплексов острая — медленная

волна, пик — медленная волна, сложные полифазные комплексы, супрессивно-взрывной паттерн в виде коротких эпизодов. Ребенку была назначена противоэпилептическая терапия: вальпроевая кислота (депакин сироп) в дозе 240 мг/сут. В возрасте 10 мес в лечение добавлен клозапам 0,5 мг 2 раза в день.

При поступлении в клинику ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр здоровья детей» Минздрава России в возрасте 1 года 6 мес у пациентки отмечается грубая задержка психомоторного развития (голову не держит, не сидит, игрушками не интересуется), спонтанная двигательная активность снижена, девочка вялая, сонливая. В неврологическом статусе: диффузная мышечная гипотония, сухожильные рефлексы с рук и ног высокие, двусторонний птоз век, множественные миоклонии, гиперкинезы по типу взмахов рук и ног, насильственные повороты головы.

По данным ЭЭГ регистрируется эпилептиформная активность в виде комплексов спайк — медленная волна в небольшом количестве в правой лобно-височно-теменно-центральной области с периодическим распространением на билатеральные отделы.

За время нахождения в отделении проводился дифференциальный диагноз с наследственными болезнями обмена веществ: исключены аминокацидопатии, органические ацидурии, нарушения митохондриального β -окисления жирных кислот (тандемная масс-спектрометрия), лизосомные болезни накопления: нейрональный цероидный липофусциноз 1-го и 2-го типа, GM1-ганглиозидоз (молекулярно-генетическая и энзимодиагностика), а также митохондриальные болезни: синдромы Ли, MELAS, MERRF (частые мутации).

С учетом данных клиники и проведенных исследований девочке был поставлен диагноз: синдром ДЦП, атонически-астатическая форма, псевдобульбарный синдром, грубая задержка психомоторного и речевого развития, симптоматическая фокальная эпилепсия. На момент выписки девочка получала комбинацию 3 противоэпилептических препаратов.

После курса реабилитации в Китае в возрасте 5 лет девочка начала увереннее держать голову, посаженная, могла кратковременно сидеть. Умерла в возрасте 6 лет во сне, вероятно вследствие сердечной недостаточности, обусловленной нарушениями ритма или ишемическими повреждениями миокарда.

В клинической картине дефицита AADC важное место занимают как неврологические, так и вегетативные симптомы. Экстраневральные проявления вносят значительный вклад в клиническую картину и снижа-

ют качество жизни пациентов. К таким симптомам относятся гипергидроз, температурная нестабильность, заложенность носа, нарушения сна, диарея и др.

Проводя анализ клинической картины у описанных нами sibсов, следует подчеркнуть, что первыми симптомами недостаточности AADC были вегетативные проявления со стороны желудочно-кишечного тракта, которые расценивались как кишечная инфекция.

Особое внимание при постановке диагноза следует уделять сочетанию мышечной гипотонии и других двигательных нарушений с задержкой моторного развития, особенно при наличии ОГК и изменения симптомов у пациента в течение суток. Необходимо подчеркнуть важность ранней диагностики болезни, поскольку при назначении симптоматической терапии в большинстве случаев удастся уменьшить выраженность клинических проявлений, а при патогенетической терапии с использованием AAV-ассоциированного вектора — значительно улучшить состояние пациентов. При этом успех генной терапии при лечении дефицита AADC в первую очередь будет зависеть от своевременной диагностики болезни.

Таким образом, учитывая широкий полиморфизм клинической картины при недостаточности AADC, можно предположить, что значительное число пациентов до сих пор наблюдаются с ошибочными диагнозами и не получают соответствующего лечения.

При проведении симптоматической терапии у нашего пациента отмечена положительная динамика при применении сочетания PLP, прамипексола и селегилина в течение первых месяцев лечения. Особенно следует подчеркнуть, что в нашем наблюдении, в отличие от зарубежных публикаций, впервые была зарегистрирована выраженная положительная динамика в состоянии пациента на фоне терапии PLP.

Трудность диагностики дефицита AADC обусловлена клиническим полиморфизмом, а также сочетанием поражения нервной системы с неневрологическими проявлениями. Стандартная симптоматическая терапия, включающая селективные агонисты дофамина, ингибиторы MAO типа B и препараты витамина B₆, позволяет добиться улучшения состояния у большинства пациентов.

Настороженность врачей в отношении этого редкого тяжелого заболевания позволит обеспечить раннюю верификацию диагноза и достигнуть максимального положительного эффекта патогенетической терапии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Buesch K., Zhang R., Szczepańska K. et al. Burden and severity of disease of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: a systematic literature review. *Curr Med Res Opin* 2022;18:1–12. DOI: 10.1080/03007995.2022.2072090
2. Himmelreich N., Montioli R., Bertoldi M. et al. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: Molecular and metabolic basis and therapeutic outlook. *Mol Genet Metab* 2019;127(1):12–22. DOI: 10.1016/j.ymgme.2019.03.009
3. Pearson T.S., Gilbert L., Opladen T. et al. AADC deficiency from infancy to adulthood: Symptoms and developmental outcome in an international cohort of 63 patients. *J Inher Metab Dis* 2020;43(5):1121–30. DOI: 10.1002/jimd.12247
4. Wassenberg T., Molero-Luis M., Jeltsch K. et al. Consensus guideline for the diagnosis and treatment of aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency. *Orphanet J Rare Dis* 2017;12(1):12. DOI: 10.1186/s13023-016-0522-z
5. Hyland K., Reott M. Prevalence of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency in at-risk populations. *Pediatr Neurol* 2020;106:38–42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019
6. Burlina A., Giuliani A., Polo G. et al. Detection of 3-O-methyldopa in dried blood spots for neonatal diagnosis of aromatic L-amino-acid decarboxylase deficiency: The northeastern Italian experience. *Mol Genet Metab* 2021;133(1):56–62. DOI: 10.1016/j.ymgme.2021.03.009
7. Montioli R., Borri Voltattorni C. Aromatic amino acid decarboxylase deficiency: the added value of biochemistry. *Int J Mol Sci* 2021;22(6):3146. DOI: 10.3390/ijms22063146
8. Hasegawa Y., Nishi E., Mishima Y. et al. Novel variants in aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: Case report of sisters with mild phenotype. *Brain Dev* 2021;43(10):1023–8. DOI: 10.1016/j.braindev.2021.07.002
9. Rizzi S., Spagnoli C., Frattini D. et al. Clinical features in aromatic L-amino acid decarboxylase (AADC) deficiency: a systematic review. *Behav Neurol* 2022;2022:2210555. DOI: 10.1155/2022/2210555
10. Abdenur J.E., Abeling N., Specola N. et al. Aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency: unusual neonatal presentation and additional findings in organic acid analysis. *Mol Genet Metab* 2006;87(1):48–53. DOI: 10.1016/j.ymgme.2005.09.007
11. Brun L., Ngu L.H., Keng W.T. et al. Clinical and biochemical features of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Neurology* 2010;75(1):64–71. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e620ae
12. Barow E., Schneider S.A., Bhatia K.P., Ganos C. Oculogyric crises: etiology, pathophysiology and therapeutic approaches. *Parkinsonism Relat Disord* 2017;36:3–9. DOI: 10.1016/j.parkreldis.2016.11.012
13. Mahal P., Suthar N., Nebhinani N. Spotlight on oculogyric crisis: a review. *Indian J Psychol Med* 2021;43(1):5–9. DOI: 10.1177/0253717620942096
14. Pearson T.S., Gupta N., San Sebastian W. et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun* 2021;12(1):4251. DOI: 10.1038/s41467-021-24524-8
15. Furukawa Y., Kish S. Tyrosine Hydroxylase Deficiency. In: *GeneReviews*®. Seattle: University of Washington, 1993–2022.
16. Wang H., Li J., Zhou J. et al. Oculogyric crisis mimicked epilepsy in a Chinese aromatic L-amino acid decarboxylase-deficiency patient: A case report. *Front Neurol* 2022;13:919583. DOI: 10.3389/fneur.2022.919583
17. Chen P.W., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Diagnosis of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by measuring 3-O-methyldopa concentrations in dried blood spots. *Clin Chim Acta* 2014;431:19–22. DOI: 10.1016/j.cca.2014.01.034
18. Chistiakov D.A., Savostyanov K.V., Kuzenkova L.M. et al. Molecular characteristics of patients with glycosaminoglycan storage disorders in Russia. *Clin Chim Acta* 2014;436:112–20.
19. Moiseev S., Fomin V., Savostyanov K. et al. The prevalence and clinical features of Fabry disease in hemodialysis patients: Russian Nationwide Fabry Dialysis Screening Program. *Nephron* 2019;141(4):249–55. DOI: 10.1159/000495886
20. Kojima K., Nakajima T., Taga N. et al. Gene therapy improves motor and mental function of aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency. *Brain* 2019;142(2):322–33. DOI: 10.1093/brain/awy331
21. Pearson T.S., Gupta N., San Sebastian W. et al. Gene therapy for aromatic L-amino acid decarboxylase deficiency by MR-guided direct delivery of AAV2-AADC to midbrain dopaminergic neurons. *Nat Commun* 2021;12(1):4251. DOI: 10.1038/s41467-021-24524-8
22. Tai C.H., Lee N.C., Chien Y.H. et al. Long-term efficacy and safety of eladocagene exuparvovec in patients with AADC deficiency. *Mol Ther* 2022;30(2):509–18. DOI: 10.1016/j.ymthe.2021.11.005

Вклад авторов

О.Б. Кондакова: концепция и дизайн исследования, сбор и обработка материала, написание и редактирование статьи;
 К.А. Казакова, Н.В. Лапшина: сбор и обработка материала;
 А.А. Лялина: написание и редактирование статьи, сбор и обработка материала;
 А.А. Пушков: обработка материала, написание и редактирование статьи;
 Н.Н. Мазанова: получение данных для исследования, редактирование статьи;
 Ю.И. Давыдова: написание статьи, оформление демонстрационных материалов;
 Д.И. Гребенкин: сбор и обработка материала, написание статьи, оформление демонстрационных материалов;
 И.В. Канивец: получение данных для исследования, обработка материала, редактирование статьи;
 К.В. Савостьянов: написание и редактирование статьи, обработка материала.

Authors' contributions

O.B. Kondakova: concept and design of the study, data collection and processing, article writing and editing;
 K.A. Kazakova, N.V. Lapshina: data collection and processing;
 A.A. Lyalina: article writing and editing, data collection and processing;
 A.A. Pushkov: data processing, article writing and editing;
 N.N. Mazanova: obtaining data for research, article editing;
 Yu.I. Davydova: article writing, designing demo materials;
 D.I. Grebenkin: data collection and processing, article writing, design demonstration materials;
 I.V. Kanivets: data acquisition for research, material processing, article editing;
 K.V. Savostyanov: article writing and editing, data processing.

ORCID авторов / ORCID of authors

О.Б. Кондакова / O.B. Kondakova: <https://orcid.org/0000-0002-6316-9992>

К.А. Казакова / K.A. Kazakova: <https://orcid.org/0000-0003-4657-7879>

А.А. Лялина / A.A. Lyalina: <https://orcid.org/0000-0001-5657-7851>

Н.В. Лапшина / N.V. Lapshina: <https://orcid.org/0000-0002-4935-6943>

А.А. Пушков / A.A. Pushkov: <https://orcid.org/0000-0001-6648-2036>

Н.Н. Мазанова / N.N. Mazanova: <https://orcid.org/0000-0002-3473-2897>

Ю.И. Давыдова / Yu.I. Davydova: <https://orcid.org/0000-0001-5978-854X>

Д.И. Гребенкин / D.I. Grebenkin: <https://orcid.org/0000-0002-0551-5869>

И.В. Канивец / I.V. Kanivets: <https://orcid.org/0000-0001-5821-9783>

К.В. Савостьянов / K.V. Savostyanov: <https://orcid.org/0000-0003-4885-4171>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Работа выполнена без спонсорской поддержки.

Funding. The work was performed without external funding.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики. Родители пациентов подписали информированное согласие на публикацию их данных.

Compliance with patient rights and principles of bioethics. The parents of the patients signed informed consent for the publication of their data.

Статья поступила: 13.10.2022. **Принята к публикации:** 14.11.2022.

Article submitted: 13.10.2022. **Accepted for publication:** 14.11.2022.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ

При направлении статьи в редакцию журнала «Нервно-мышечные болезни» авторам необходимо руководствоваться следующими правилами.

1. Общие правила

При первичном направлении рукописи в редакцию в копии электронного письма должны быть указаны все авторы данной статьи. Обратную связь с редакцией будет поддерживать ответственный автор, обозначенный в статье (см. пункт 2).

Представление в редакцию ранее опубликованных статей не допускается.

2. Оформление данных о статье и авторах

- Первая страница должна содержать:
 - название статьи,
 - инициалы и фамилии всех авторов,
 - ученые степени, звания, должности, место работы каждого из авторов, а также их ORCID (при наличии),
 - полное название учреждения (учреждений), в котором (которых) выполнена работа,
 - адрес учреждения (учреждений) с указанием индекса.
- Последняя страница должна содержать сведения об авторе, ответственном за связь с редакцией:
 - фамилия, имя, отчество полностью,
 - занимаемая должность,
 - ученая степень, ученое звание,
 - персональный международный идентификатор ORCID (подробнее: <http://orcid.org/>),
 - персональный идентификатор в РИНЦ (подробнее: http://elibrary.ru/projects/science_index/author_tutorial.asp),
 - контактный телефон,
 - адрес электронной почты.

3. Оформление текста

Статьи принимаются в форматах doc, docx, rtf.

Шрифт – Times New Roman, кегль 14, межстрочный интервал 1,5. Все страницы должны быть пронумерованы. Текст статьи начинается со второй страницы.

4. Объем статей (без учета иллюстраций и списка литературы)

Оригинальная статья – не более 12 страниц (большой объем допускается в индивидуальном порядке, по решению редакции).

Описание клинических случаев – не более 8 страниц.

Обзор литературы – не более 20 страниц.

Краткие сообщения и письма в редакцию – 3 страницы.

5. Резюме

Ко всем видам статей на отдельной странице должно быть приложено резюме на русском и английском (по возможности) языках. Резюме должно кратко повторять структуру статьи, независимо от ее тематики.

Объем резюме – не более 2500 знаков, включая пробелы. Резюме не должно содержать ссылки на источники литературы и иллюстративный материал.

На этой же странице помещаются ключевые слова на русском и английском (по возможности) языках в количестве от 3 до 10.

6. Структура статей

Оригинальная статья должна содержать следующие разделы:

- введение,
- цель,
- материалы и методы,
- результаты,
- обсуждение,
- заключение (выводы),
- вклад всех авторов в работу,
- конфликт интересов для всех авторов (в случае его отсутствия необходимо указать: «Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов»),
- одобрение протокола исследования комитетом по биоэтике (с указанием номера и даты протокола),
- информированное согласие пациентов (для статей с авторскими исследованиями и описаниями клинических случаев),

– при наличии финансирования исследования – указать его источник (грант и т. д.),

– благодарности (раздел не является обязательным).

7. Иллюстративный материал

Иллюстративный материал должен быть представлен в виде отдельных файлов и не фигурировать в тексте статьи. Данные таблиц не должны повторять данные рисунков и текста и наоборот.

Фотографии представляются в форматах TIFF, JPG с разрешением не менее 300 dpi (точек на дюйм).

Рисунки, графики, схемы, диаграммы должны быть редактируемыми, выполненными средствами Microsoft Office Excel или Office Word.

Все **рисунки** должны быть пронумерованы и снабжены подписными подписями. Фрагменты рисунка обозначаются строчными буквами русского алфавита – «а», «б» и т. д. Все сокращения, обозначения в виде кривых, букв, цифр и т. д., использованные на рисунке, должны быть расшифрованы в подписной подписи. Подписи к рисункам даются на отдельном листе после текста статьи в одном с ней файле.

Таблицы должны быть наглядными, иметь название и порядковый номер. Заголовки граф должны соответствовать их содержанию. Все сокращения расшифровываются в примечании к таблице.

8. Единицы измерения и сокращения

Единицы измерения даются в Международной системе единиц (СИ).

Сокращения слов не допускаются, кроме общепринятых. Все аббревиатуры в тексте статьи должны быть полностью расшифрованы при первом упоминании (например, нервно-мышечные болезни (НМБ)).

9. Список литературы

На следующей после текста странице статьи должен располагаться список цитируемой литературы.

Все источники должны быть пронумерованы, нумерация осуществляется строго по порядку цитирования в тексте статьи, не в алфавитном порядке. Все ссылки на источники литературы в тексте статьи обозначаются арабскими цифрами в квадратных скобках начиная с 1 (например, [5]). Количество цитируемых работ: в оригинальных статьях – не более 20–25, в обзорах литературы – не более 60.

Ссылки должны даваться на первоисточники, цитирование одного автора по работе другого недопустимо.

Включение в список литературы тезисов возможно исключительно при ссылке на иностранные (англоязычные) источники.

Ссылки на диссертации и авторефераты, неопубликованные работы, а также на данные, полученные из неофициальных интернет-источников, не допускаются.

Для каждого источника необходимо указать: фамилии и инициалы авторов (если авторов более 4, указываются первые 3 автора, затем ставится «и др.» в русском или «et al.» в английском в тексте). Авторы цитируемых источников должны быть указаны в том же порядке, что и в первоисточнике.

При ссылке на **статьи из журналов** после авторов указывают название статьи, название журнала, год, том, номер выпуска, страницы, PMID и DOI статьи (при наличии). При ссылке на **монографии** указывают также полное название книги, место издания, название издательства, год издания, число страниц.

Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Общие положения:

- Рассмотрение статьи на предмет публикации занимает не менее 8 недель.
- Все поступающие статьи рецензируются. Рецензия является анонимной.
- Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.
- Редакция не предоставляет авторские экземпляры журнала. Номер журнала можно получить на общих основаниях (см. информацию на сайте).

Материалы для публикации принимаются по адресу neuromuscular.diseases@gmail.com.

Полная версия требований представлена на сайте журнала.